www.hoahocmoingay.com

NGUYỄN MINH THẢO

Tổng hợp HỮU CƠ

EBOOKBKMT.COM

HỖ TRỢ TÀI LIỆU HỌC TẬP

NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

NGUYỄN MINH THẢO

TỔNG HỢP HỮU CƠ

(In lần thứ 2)

EBOOKBKMT.COM

HỖ TRỢ TÀI LIỆU HỌC TẬP

NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

LỜI NÓI ĐẦU

Trong số các hợp phần tạo nên hoá học hữu cơ hiện đại thì *"Tổng hợp hữu cơ"* có quá trình lịch sử lâu dài nhất. Nếu như những khái niệm về các nhóm chức và hoá lập thể chỉ mới xuất hiện vào nửa sau thế kỉ 19; nếu như những quan điểm về liên kết hoá học và cơ chế phản ứng được biết như hiện nay chỉ mới xuất hiện trong thế kỉ 20 thì *"Tổng hợp hữu cơ"* đã ra đời cùng lúc với Hoá học Hữu cơ nói chung và ngày càng phát triển. Tuy nhiên, trong thực tế, sự phát triển có hệ thống của *"Tổng hợp hữu cơ"* chủ yếu cũng chỉ từ đầu thế kỉ 19.

Ngày nay *"Tổng hợp hữu cơ"* là một lĩnh vực rộng lớn và hấp dẫn, lôi cuốn nhiều nhà hoá học, tạo ra sự chú ý và quan tâm không ngừng của họ. Cùng với sự phát triển nhận thức trong lĩnh vực hoá học cấu trúc và lập thể, cùng với tốc độ tăng trưởng không ngừng về những khởi thảo và hoàn chỉnh phương pháp, cũng như thiết bị thực nghiệm, các nhà hoá học ngày càng tạo ra nhiều phương pháp mới và sự đa dạng của *"Tổng hợp hữu cơ"*. Do vậy, khối lượng kiến thức đặt ra cho người học là rất lớn và mênh mông. Họ sẽ rất khó khăn trong sự tiếp thu khối kiến thức đó nếu như không có một cách lựa chọn và hệ thống thích hợp.

Việc mở ra chuyên đề *"Tổng hợp hữu cơ"* này chính là để giúp cho người học vượt qua khó khăn đó bằng cách biết lựa chọn và hệ thống hoá kiến thức đã học thành những phần ngắn gọn, dễ nắm mà từ đó tạo cơ sở để mở rộng và phát triển các phương pháp mới của *"Tổng hợp hữu cơ"*.

Vì thời gian có hạn nên trước mắt chuyên đề này chỉ tập trung vào một số phần cơ bản sau đây:

- Đưa các nhóm chức vào phân tử hợp chất hữu cơ và chuyển hoá tương hỗ giữa chúng.
- Xây dựng phân tử hợp chất hữu cơ bằng các phương pháp tạo ra liên kết cacbon - cacbon, cacbon - dị tố, phương pháp đóng vòng và phản ứng oxi hoá - khử, bằng phản ứng tổng hợp từ hiđrô với oxit cacbon.
- Các phương pháp bảo vệ nhóm chức trong quá trình tổng hợp hay chuyển hoá các hợp chất hữu cơ.

Cũng cần nói thêm rằng, nguồn nguyên liệu chủ yếu cho tổng hợp hữu cơ có thể nhận được từ công nghệ chế biến dầu mỏ, khí thiên nhiên và đá mỏ, cũng như các nguồn phế liệu của các nguồn động, thực vật khác, trong đó nhựa than đá là một nguồn vô cùng quan trọng.

Như vậy, với nội dung này, những người học chúng ta có thể dễ dàng vượt qua khu rừng rậm mênh mông của Hoá học Hữu cơ và nắm bắt được những gì là tinh tuý nhất, cô đọng nhất, cốt lõi nhất của chương trình được học; trên cơ sở đó có thể làm việc và hoạt động tốt hơn trong lĩnh vực Hoá học Hữu cơ.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

MỤC LỤC

Trang

Lời nói đầu 3

Chương 1. Đưa các nhóm chức vào phân tử hợp chất hữu cơ và sự chuyển hoá giữa chúng 9

1.1. Đưa các nhóm chức vào phân tử hiđrocacbon 9

1.1.1. Đưa các nhóm chức vào ankan 9

1.1.2. Đưa các nhóm chức vào anken 10

1.1.3. Đưa các nhóm chức vào ankin 12

1.1.4. Đưa các nhóm chức vào hiđrocacbon thơm (aren) 13

1.1.5. Đưa các nhóm chức vào các dẫn xuất của benzen 15

1.1.6. Đưa nhóm chức vào các hợp chất dị vòng đơn giản 16

1.2. Sự chuyển hoá tương hỗ của các nhóm chức 18

1.2.1. Chuyển hoá nhóm hiđroxyl 19

1.2.2. Chuyển hoá nhóm amino 20

1.2.3. Chuyển hoá dẫn xuất halogen 21

1.2.4. Chuyển hoá nhóm nitro 22

1.2.5. Chuyển hoá nhóm chức andehit và xeton 23

1.2.6. Chuyển hoá axit cacboxylic và các dẫn xuất của chúng 23

Chương 2. Phương pháp tạo liên kết cacbon – cacbon 25

2.1. Các nguyên lí chung tạo liên kết cacbon-cacbon 25

2.1.1. Đặt vấn đề 25

2.1.2. Khái niệm chia cắt liên kết và xinton 26

2.1.3. Các phần tử cacbon electrophin 27

2.1.4. Các phần tử cacbon nucleophin 30

2.2. Phương pháp tạo liên kết cacbon-cacbon qua phản ứng ankyl hoá 34

2.2.1. Ankyl hoá hợp chất cơ-magie và các cơ-kim khác 34

2.2.2. Ankyl hoá các nucleophin được tạo ra từ ankin-1 37

2.2.3. Ankyl hoá cacbanion được ổn định bởi hai hay một nhóm hút electron bên cạnh 37

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

2.2.4. Ankyl hoá hiđrocacbon thơm và parafin 39
2.3. Phương pháp tạo liên kết cacbon-cacbon qua phản ứng axyl hoá 42
2.3.1. Axyl hoá hợp chất cơ-kim 42
2.3.2. Axyl hoá cacbanion ổn định và các C-nucleophin cùng loại 43
2.3.3. Axyl hoá các hiđrocacbon thơm vã dị vòng thơm 46
2.4. Phương pháp tạo liên kết cacbon-cacbon qua các phản ứng ngưng tụ 48
2.4.1. Phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất cacbonyl với cacbanion được ổn định bởi hai nhóm hút electron bên cạnh 48
2.4.2. Phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất cacbonyl với cacbanion được ổn định bởi một nhóm hút electron bên cạnh 50
2.4.3. Các phản ứng ngưng tụ khác 52
2.5. Kết luận 53
Chương 3. Phương pháp tạo liên kết cacbon-dị tố 54
3.1. Tạo liên kết cacbon-halogen 54
3.1.1. Nguyên lí chung 54
3.1.2. Tạo liên kết cacbon-halogen bằng phản ứng cộng 54
3.1.3. Tạo liên kết cacbon-halogen bằng phản ứng thế 56
3.1.4. Một số phương pháp halogen hoá khác 59
3.1.5. Tổng hợp các dẫn xuất flo 60
3.1.6. Một số thí dụ về tổng hợp dẫn xuất halogen 61
3.2. Tạo liên kết cacbon-oxi 64
3.2.1. Nguyên lí chung 64
3.2.2. Ankyl hoá nhóm hiđroxi - Phương pháp tổng hợp ete 64
3.2.3. Axyl hoá nhóm hiđroxi - Phương pháp tổng hợp este 66
3.3. Tạo liên kết cacbon- lưu huỳnh 68
3.3.1. Nguyên lí chung 68
3.3.2. Sunfo hoá hiđrocacbon thơm - Tổng hợp các axit arylsunfonic 68
3.3.3. Sunfoclo hoá và sunfooxi hoá ankan 71
3.3.4. Sơ lược về sunfo hoá olephin 73
3.3.5. Khái niệm về các chất hoạt động bề mặt 74
3.4. Tạo liên kết cacbon- nitơ 77
3.4.1. Nguyên lí chung 77
3.4.2. Nitro hoá hiđrocacbon thơm 78

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

3.4.3. Nitro hoá ankan và xicloankan 81
3.4.4. Phản ứng ankyl hoá và axyl hoá amin 83
3.4.5. Phản ứng ngưng tụ của các amin 84
Chương 4. Phương pháp đóng vòng 85
4.1. Phương pháp vòng hoá nội phân tử dựa trên sự tương tác electrophin - nucleophin 85
4.1.1. Những vấn đề chung 85
4.1.2. Sự tạo vòng thơm và dị vòng thơm 87
4.2. Phương pháp cộng hợp vòng 90
4.2.1. Phản ứng Diels - Alder 90
4.2.2. Cộng hợp vòng 1,3-lưỡng cực 93
4.2.3. Cộng hợp của cacben và nitren vào anken 93
4.3. Phương pháp vòng hoá vòng electron (hay đồng phân hoá liên kết hoá trị) 94
Chương 5. Tổng hợp hữu cơ trên cơ sở phản ứng khử hoá 97
5.1. Phương pháp, tác nhân và điều kiện khử hoá 97
5.1.1. Phương pháp hiđro hoá xúc tác 97
5.1.2. Khử hoá bằng các hiđrua kim loại 99
5.1.3. Khử hoá bằng các kim loại hoà tan 100
5.2. Khử hoá hiđrocacbon 101
5.2.1. Khử hoá anken 101
5.2.2. Khử hoá ankin 102
5.2.3. Khử hoá hiđrocacbon thơm và dị vòng thơm 103
5.3. Khử hoá các nhóm chức 103
5.3.1. Khử hoá các anđehit và xeton 103
5.3.2. Khử hoá axit cacboxylic và các dẫn xuất của chúng 106
5.3.3. Khử hoá imin và oxim 107
5.3.4. Khử hoá nhóm nitro thành amino 109
5.4. Khử hoá cắt đứt liên kết cacbon-dị tố 110
5.4.1. Khử hoá cắt đứt liên kết cacbon-halogen 110
5.4.2. Khử hoá cắt đứt liên kết cacbon-dị tố khác 111
Chương 6. Tổng hợp hữu cơ trên cơ sở phản ứng oxi hoá 113
6.1. Khái niệm và các nguyên tắc chung 113
6.1.1. Khái niệm, tác nhân, điều kiện và ý nghĩa phản ứng oxi hoá trong tổng hợp hữu cơ 113
6.1.2. Phân loại quá trình oxi hoá 116

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

6.2. Oxi hoá hiđrocacbon 117
6.2.1. Oxi hoá ankan, xicloankan và các nhóm ankyl 117
6.2.2. Oxi hoá nối đôi anken 124
6.2.3. Oxi hoá ankin 130
6.2.4. Oxi hoá hiđrocacbon thơm và dị vòng thơm 130
6.3. Oxi hoá nhóm chức 132
6.3.1. Oxi hoá ancol 132
6.3.2. Oxi hoá nhóm chức phenol 136
6.3.3. Oxi hoá anđehit và xeton 137
6.3.4 Oxi hoá các nhóm chức chứa nitơ 141
6.3.5. Oxi hoá nhóm chức chứa lưu huỳnh 143
Chương 7. Tổng hợp hữu cơ từ oxit cacbon và hiđro 146
7.1. Tổng hợp hiđrocacbon 146
7.2. Tổng hợp các hợp chất chứa oxi 148
7.2.1. Tổng hợp metanol 148
7.2.2. Tổng hợp các ancol béo cao 149
7.2.3. Tổng hợp oxo 149
Chương 8. Bảo vệ nhóm chức trong tổng hợp hữu cơ 151
8.1. Khái niệm về bảo vệ nhóm chức trong tổng hợp hữu cơ 151
8.2. Bảo vệ nhóm chức ancol 151
8.2.1. Chuyển qua nhóm chức ete 151
8.2.2. Chuyển qua nhóm chức este 152
8.2.3. Bảo vệ điol 152
8.3. Bảo vệ nhóm chức axit cacboxylic 154
8.4. Bảo vệ nhóm chức amino 154
8.5. Bảo vệ nhóm chức cacbonyl 155
Tài liệu tham khảo 157

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Chương 1

ĐƯA CÁC NHÓM CHỨC VÀO PHÂN TỬ HỢP CHẤT HỮU CƠ VÀ SỰ CHUYỂN HOÁ GIỮA CHÚNG

Đưa các nhóm chức vào phân tử hợp chất hữu cơ và chuyển hoá tương hỗ giữa chúng cũng là một chiều hướng quan trọng của tổng hợp hữu cơ. Thực tế, có những trường hợp đưa nhóm chức vào vị trí xác định trong phân tử chất hữu cơ là tương đối dễ dàng; nhưng cũng có trường hợp việc đó không thể thực hiện được một cách bình thường và sản phẩm đòi hỏi chỉ có thể nhận được khi tiến hành hàng loạt chuyển hoá kế tiếp nhau của các nhóm chức.

Vì vậy sự nhắc lại và hệ thống hoá các phản ứng khác nhau ở trong chương này là cần thiết. Còn sự nghiên cứu chi tiết hơn có thể tìm thấy ở trong các giáo trình lí thuyết chuyên sâu khác.

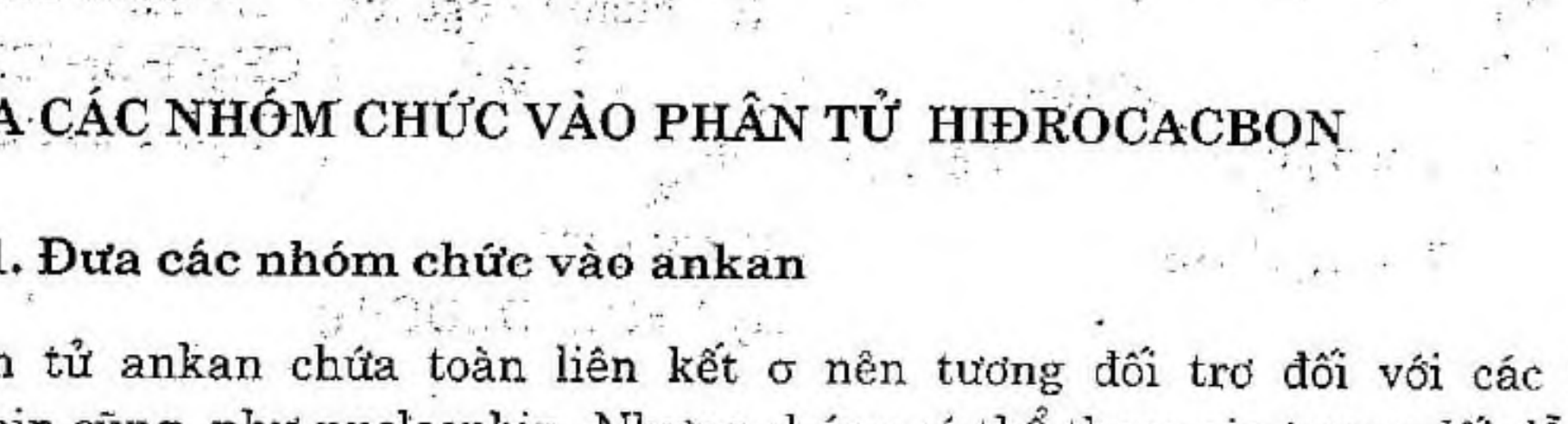
1.1. ĐƯA CÁC NHÓM CHỨC VÀO PHÂN TỬ HIĐROCACBON

1.1.1. Đưa các nhóm chức vào ankan

Phân tử ankan chứa toàn liên kết σ nên tương đối trơ đối với các tác nhân electrophin cũng như nucleophin. Nhưng chúng có thể tham gia tương đối dễ dàng vào các phản ứng thế gốc, nhất là với các halogen.

Như đã biết, halogen hoá các ankan theo cơ chế gốc chỉ thực hiện được với clo và brom. Hơn nữa, gốc clo có khả năng phản ứng lớn hơn nên tính chọn lọc lại kém hơn brom.

Thí dụ:



Với flo phản ứng quá mạnh, có thể gây nổ; còn với iôt phản ứng xảy ra theo chiều ngược lại.

http://issuu.com/daykemquynhon

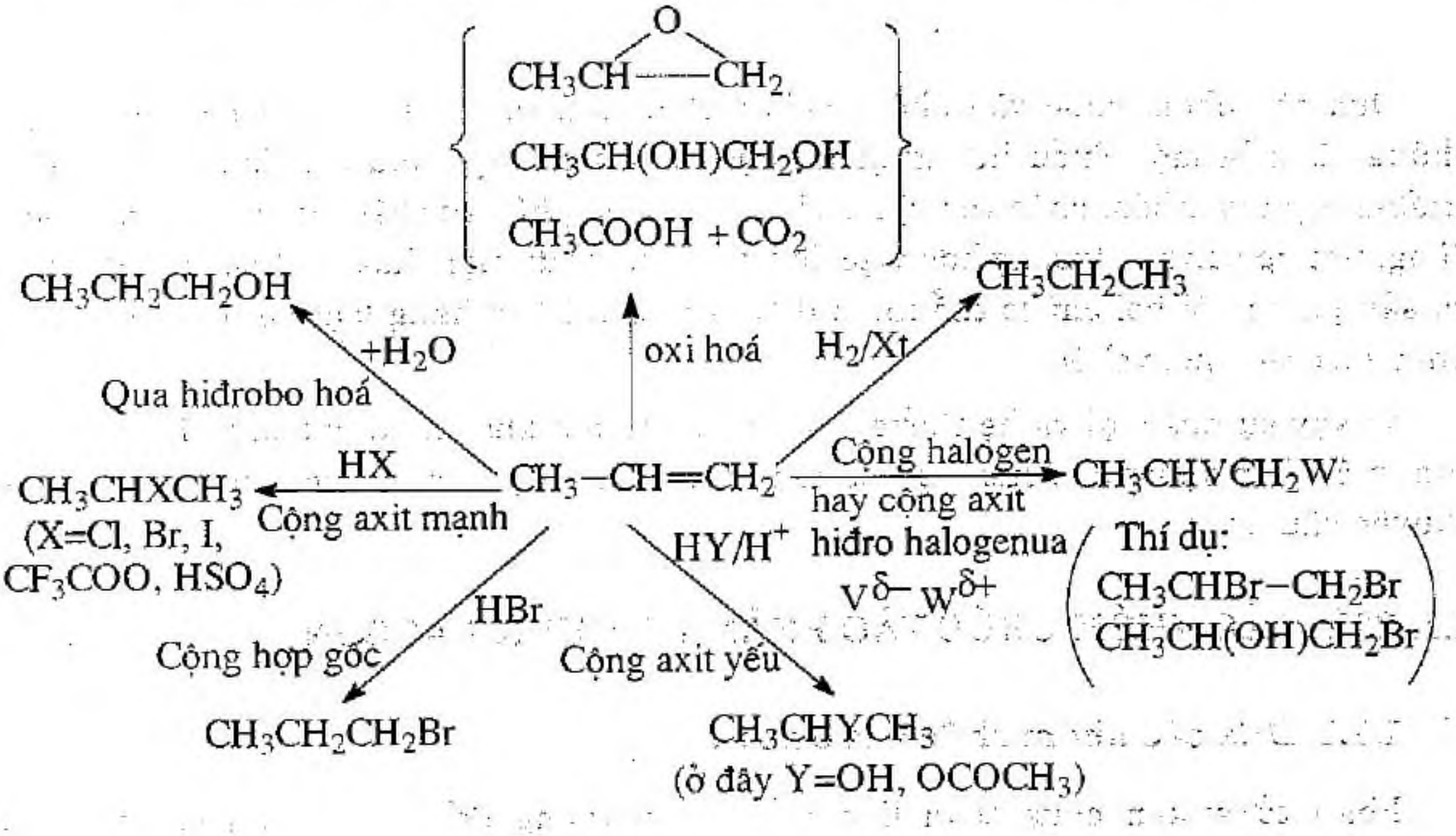
1.1.2. Đưa các nhóm chức vào anken

Khác với ankan, các anken do trong phân tử có hai vị trí với khả năng phản ứng khá cao nên có thể dễ dàng đưa các nhóm chức vào đó:

Liên kết đôi $>C=C<$ và cacbon alyl $>C=\underset{|}{C}-CH_2-$

Tuy nhiên, tính chất quan trọng nhất của anken là sự tương tác của chúng với tác nhân electrophin.

Sơ đồ dưới đây dẫn ra một số phản ứng cộng hợp electrophin (A_E) vào nối đôi của propen (Qua sự tạo thành ion cacbocation trung gian ổn định):



Các axit mạnh (HCl, HBr, HI, H_2SO_4, CF_3COOH,...) cộng hợp bình thường như dẫn ra ở sơ đồ trên.Trong khi đó các axit yếu (như CH_3COOH, H_2O,...) khi cộng hợp vào nối đôi của anken thường phải có xúc tác axit. Kết quả của phản ứng là tạo ra các ankyl halogenua, ankyl sunfat, ankyl trifloaxetat, ankyl axetat và các ancol tương ứng. Trong tất cả các trường hợp (trừ phản ứng với hiđro bromua) sự cộng hợp đều xảy ra theo qui tắc Maccopnhicop. Riêng phản ứng cộng hợp HBr với sự có mặt peoxit làm xúc tác thì xảy ra theo chiều hướng ngược lại, nghĩa là theo qui tắc Kharăc, vì lúc đó phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng gốc. Ở đây sự định hướng phản ứng cộng phụ thuộc vào độ ổn định tương đối của gốc cacbon được tạo ra.

$$CH_3CH_2CH_2Br \xleftarrow[\text{peoxit}]{HBr} CH_3-CH=CH_2 \xrightarrow[\text{không có peoxit}]{HBr} CH_3CHBr-CH_3$$

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

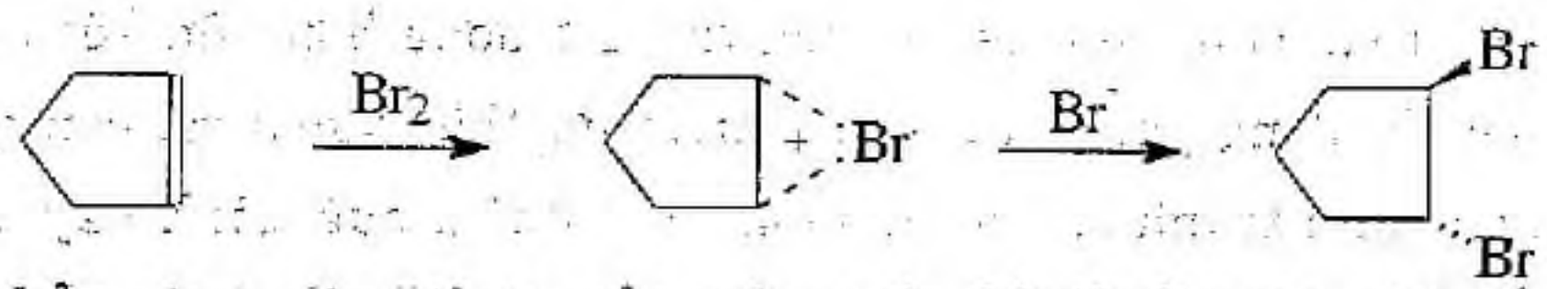
Nước cộng hợp vào nối đôi anken cũng có thể tạo ra cả hai đồng phân ancol.

Sự cộng hợp của các hợp chất halogenua hỗn hợp (thí dụ ICl) và các axit hipohalogenơ (thí dụ HOCl) cũng xảy ra theo qui tắc Maccopnhicop:

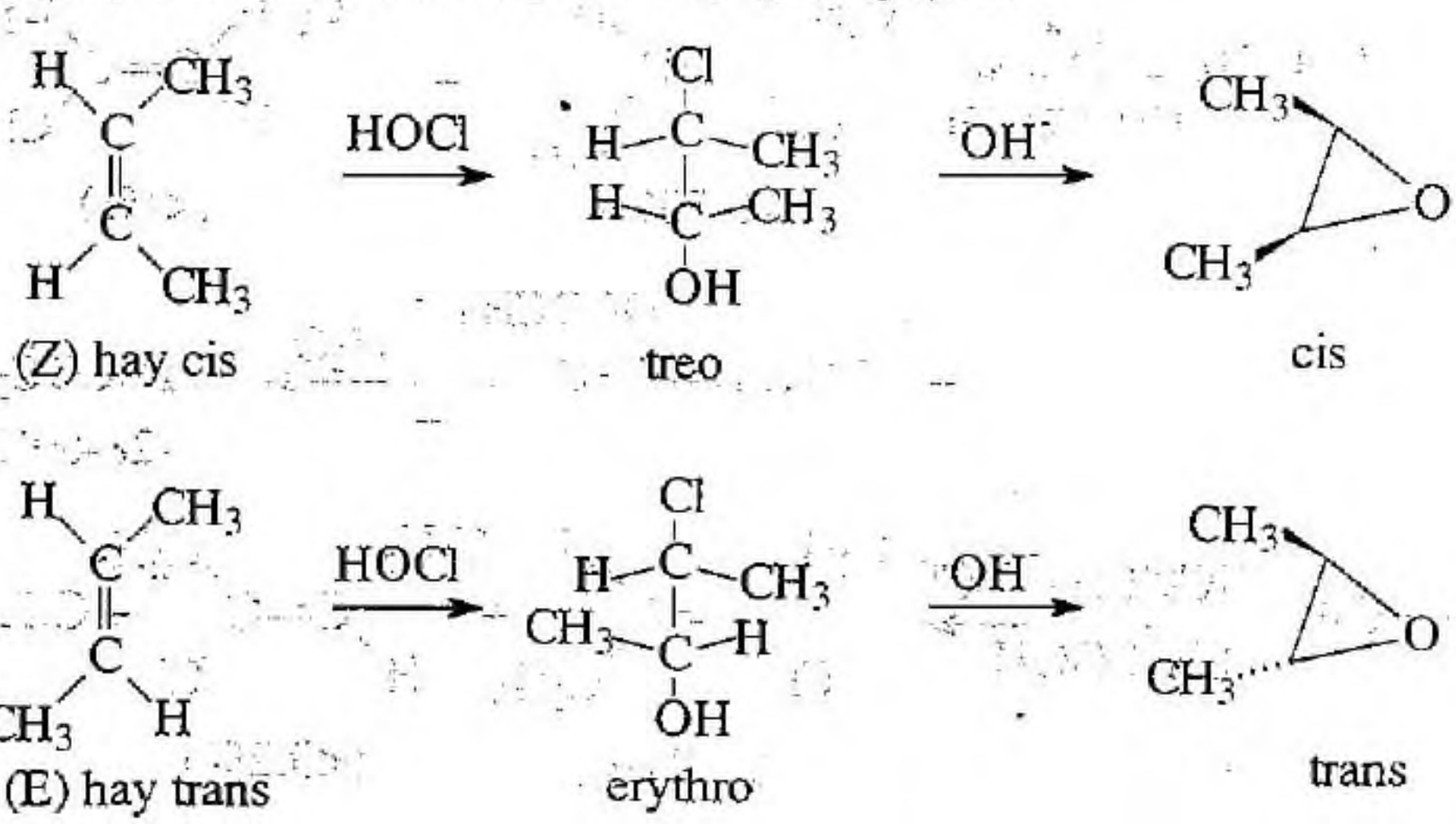
$$CH_3CH{=}CH_2 + V^{\delta-}{-}W^{\delta+} \longrightarrow CH_3CHVCH_2W$$

$$CH_3CH(OH)CH_2Br \xleftarrow{HOBr} CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow{ICl} CH_3CH_2ClCH_2I$$

Sản phẩm trung gian trong phản ứng loại này là ion halogenua mà sự tương tác của nó với tác nhân nucleophin tiếp theo dẫn tới sự tạo thành sản phẩm cộng cuối cùng kiểu trans:



Trong phản ứng cộng hợp của các axit hipohalogenơ thì sản phẩm trans-halogenhiđrin tạo thành có thể tác dụng tiếp với bazơ để chuyển thành oxiran (tức là epoxit); mà ở đấy cấu hình của olephin được giữ nguyên:



Con đường thứ hai đưa nhóm chức vào anken là thực hiện các phản ứng ở cacbon alyl. Các hiđro ở C-alyl (tức là C bên cạnh nối đôi), do hiệu ứng siêu liên hợp, cũng dễ dàng được oxi hoá và halogen hoá. Trong trường hợp này đa số các phản ứng xảy ra theo cơ chế gốc. Chẳng hạn, brom hoá ở C-alyl bằng N-Brom-sucxinimit (BSI). Ở đây có thể hình thành hỗn hợp các đồng phân bromua, vì phản ứng trải qua sự tạo thành gốc alyl trung gian.

$$RCH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow[(PhCO_2)_2]{BSI} R\dot{C}HCH{=}CH_2 \longleftrightarrow RCH{=}C\dot{H}CH_2 \xrightarrow{BSI} \begin{cases} RCHBrCH{=}CH_2 + \\ RCH{=}CHCH_2Br \end{cases}$$

Mỗi sản phẩm lại có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp hai đồng phân Z và E (hay cis và trans).

Sự đưa nhóm chức chứa oxi vào C-alyl thực chất là quá trình oxi hoá, nên không được khảo sát ở đây.

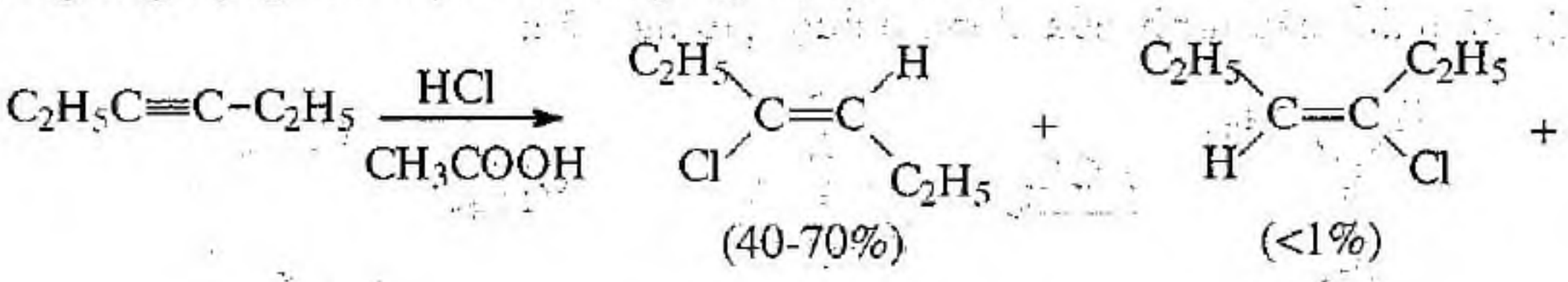
http://issuu.com/daykemquynhon

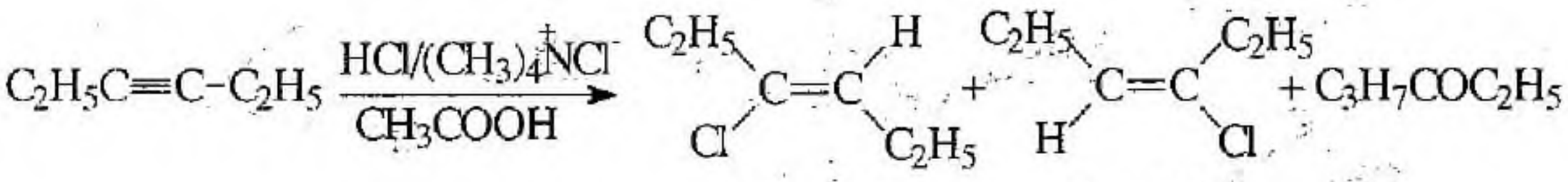
1.1.3. Đưa các nhóm chức vào ankin

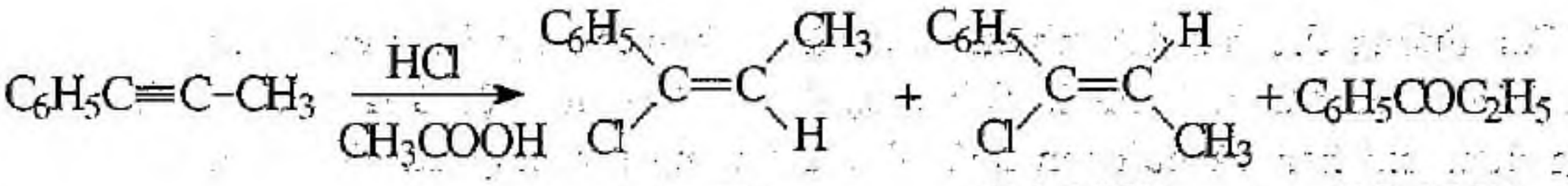
Đặc trưng cho ankin là các phản ứng của chúng với tác nhân electrophin. Cũng như các anken, với mục đích tổng hợp có thể sử dụng phản ứng của ankin với các halogen, hiđro halogenua và các axit. Ngoài ra ankin có thể bị hiđro hoá và với liên kết ba ở đầu mạch chúng còn thể hiện tính axit yếu.

Tương tác của brom với ankin dẫn tới sản phẩm trans-đibromua tương ứng. Trong phản ứng này nếu thêm LiBr thì hiệu suất sản phẩm được nâng cao hơn.

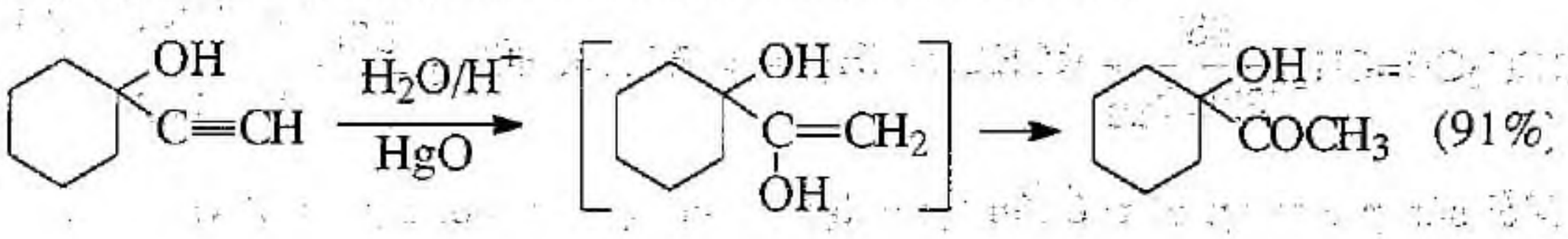
Tương tác của ankin với các hiđro halogenua diễn ra phức tạp hơn nhiều và thường mang đặc trưng như sự cộng hợp cis. Nhưng trong trường hợp liên kết ba không liên hợp với vòng thơm thì đồng phân trans lại chiếm ưu thế. Ngoài ra, còn có thể xảy ra phản ứng cộng hợp cạnh tranh của dung môi. Tuy nhiên, quá trình này có thể bị kìm hãm nếu thêm muối amoni bậc bốn vào hiđro halogenua. Chính do sự phức tạp này mà khả năng ứng dụng vào mục đích tổng hợp bị hạn chế.

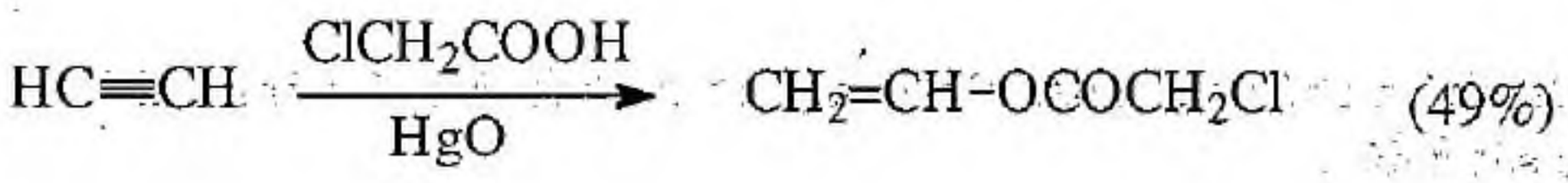






Phản ứng cộng hợp nước và các axit cacboxylic vào ankin thường được xúc tác bởi oxit thuỷ ngân (II) và sản phẩm sẽ là xeton hoặc este của enol:

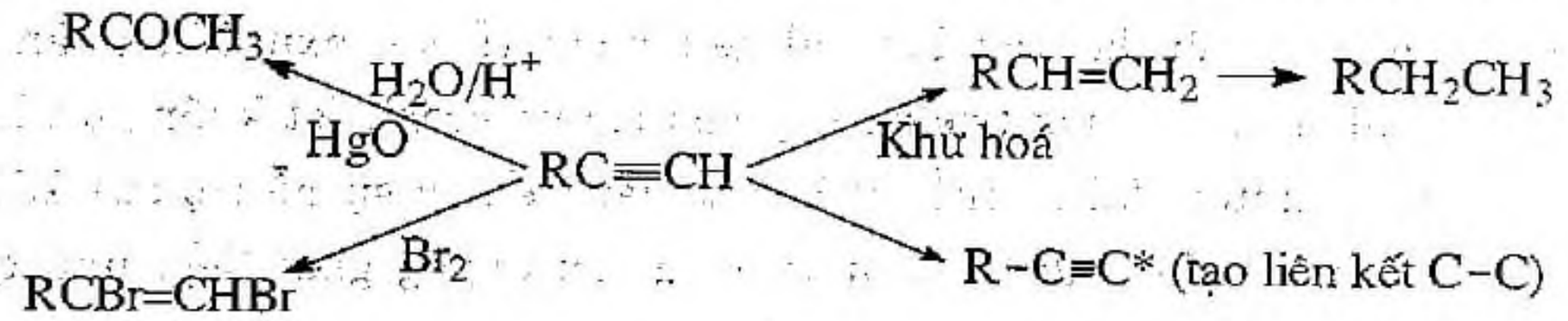




http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

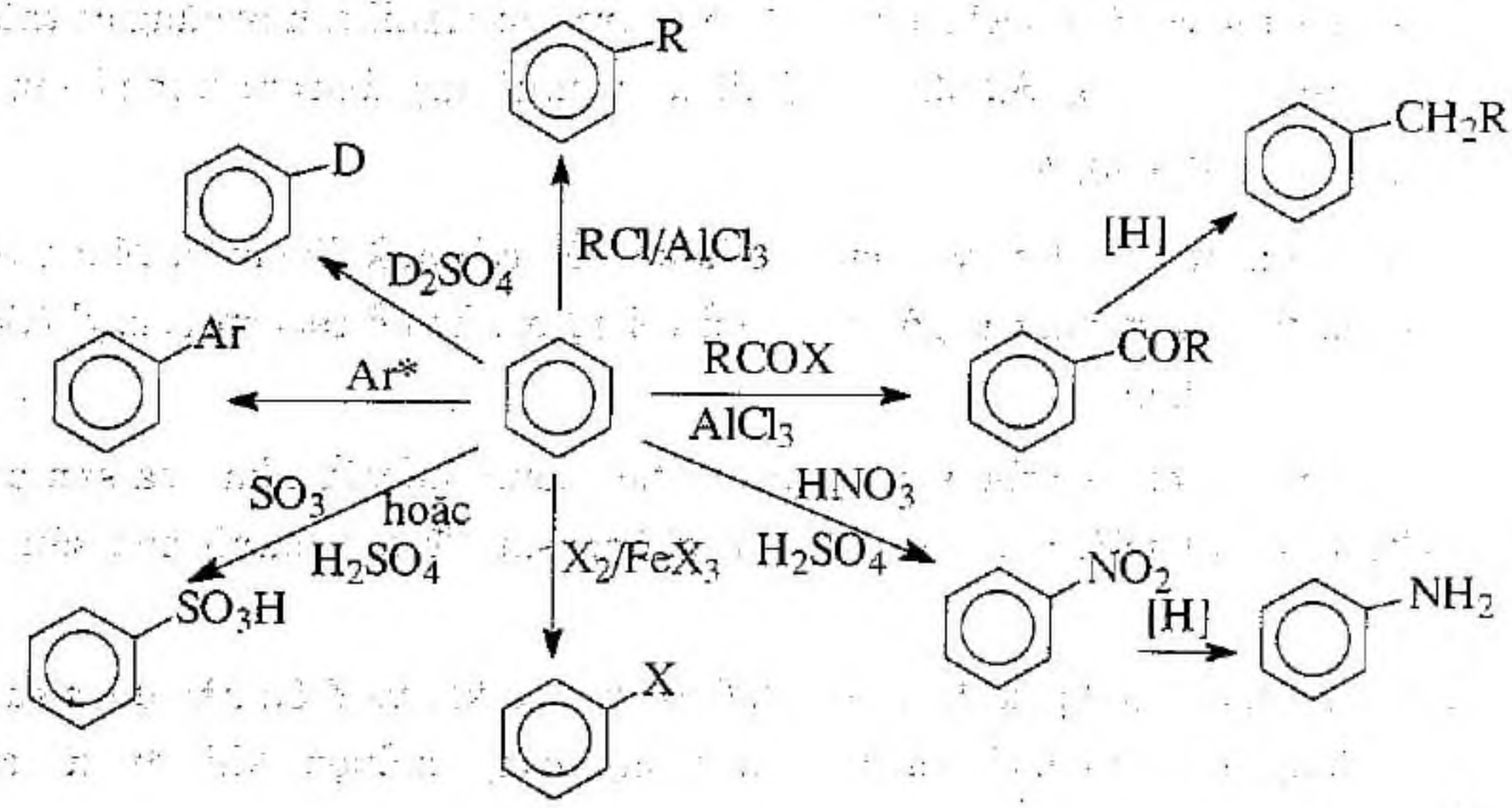
Dưới đây dẫn ra các phản ứng thường được ứng dụng trong tổng hợp hữu cơ:



1.1.4. Đưa các nhóm chức vào hiđrocacbon thơm (aren)

a) Phản ứng thế ở nhân thơm.

Phản ứng đặc trưng đối với benzen là sự thế electrophin (tức là cộng electrophin và tách loại). Phản ứng này được ứng dụng rất phổ biến để đưa các nhóm chức khác nhau vào vòng benzen. Sơ đồ dưới đây thể hiện một số phản ứng quan trọng.



Với mục đích tổng hợp chất nên chú ý hơn tới một số phản ứng riêng biệt dưới đây:

*** Ankyl hoá và axyl hoá**

Trong đa số các trường hợp, phản ứng ankyl hoá theo Friedel–Crafts thường dẫn tới sản phẩm poliankyl, bởi vì sản phẩm đầu tiên ở dạng monoankyl-benzen lại có khả năng phản ứng lớn hơn benzen nên dễ dàng được tiếp tục ankyl hoá. Do đó để điều chế monoankylbenzen, con đường thuận tiện nhất là axyl hoá benzen rồi khử hoá tiếp theo.

Trong phản ứng ankyl hoá benzen, ngoài ankyl halogenua, người ta cũng dùng anken, xiclopropan hay ancol làm tác nhân ankyl hoá.

Ngoài phản ứng axyl hoá benzen theo Friedel–Crafts, sự tổng hợp andehit thơm theo Vilsmeier hoặc Gattermann cũng được xem như những trường hợp riêng của phản ứng axyl hoá benzen.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

*** Halogen hoá**

Halogen hoá trực tiếp benzen bởi halogen phân tử với axit Liuyt làm xúc tác thường chỉ thực hiện được trong trường hợp của clo và brom. Iot không đủ hoạt động để iôt hoá benzen, nhưng lại có thể iot hoá toluen nếu có sự hỗ trợ của ICl và kẽm clorua. Còn flo hoá thì chỉ thực hiện được bằng con đường gián tiếp, như qua muối điazoni thơm chẳng hạn.

*** Sunfo hoá**

Đây là phản ứng thế electrophin duy nhất thuận nghịch. Điều này có thể cho phép sử dụng nhóm sunfo như nhóm bảo vệ trong tổng hợp hữu cơ.

*** Aryl hoá**

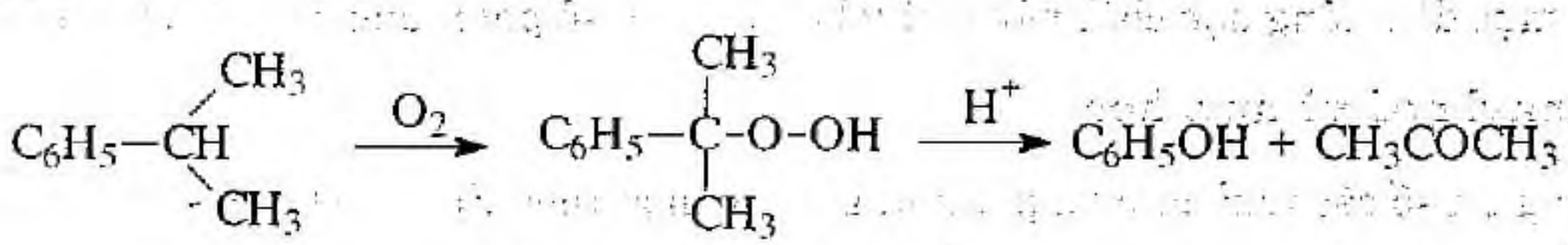
Aryl hoá benzen có thể thực hiện được một cách trực tiếp bằng phản ứng của các gốc aryl tự do được tạo ra từ điarylpeoxit hoặc N-nitrozoaxetanilit, hay cũng có thể thực hiện bằng phản ứng Gomberg (Sự phân huỷ kiềm các muối aryldiazoni trong benzen).

b) Phản ứng ở mạch nhánh

Cũng có thể đưa nhóm chức vào mạch nhánh của các ankylbenzen. Mạch nhánh nhạy cảm đối với tác dụng của các gốc hoặc đối với sự oxi hoá ở cacbon benzyl (Cacbon gắn trực tiếp với vòng thơm).

Sự oxi hoá nhóm metyl có thể xảy ra với sự tạo thành kế tiếp nhau ba sản phẩm : $-CH_2OH$, --CHO và –COOH, mà trong đó sản phẩm sau dễ tạo thành hơn sản phẩm trước.

Vị trí benzyl còn có thể bị oxi hoá ngay bởi oxi không khí và điều này được sử dụng để điều chế đồng thời phenol và axeton trong công nghiệp khi đi từ cumen (isopropylbenzen):



Halogen hoá ở vị trí benzyl thường diễn ra theo cơ chế gốc và chỉ được thực hiện với clo hay brom phân tử. Clo hoá ở vị trí benzyl cũng có thể thực hiện với tác nhân tert-butylhipoclorơ hay sunfuryl clorua; còn brom hoá cũng có thể dùng N-bromsucxinimit (BSI). Trong tất cả các trường hợp, phản ứng đều xảy ra qua nhiều giai đoạn và tốc độ phản ứng giảm đi khi mức độ halogen hoá trong phân tử tăng lên. Như vậy, từ toluen khi thay đổi điều kiện phản ứng có thể nhận được benzyl clorua; α,α-diclotoluen và α,α,α-triclotoluen.

$$PhCH_3 \longrightarrow PhCH_2Cl \longrightarrow PhCHCl_2 \longrightarrow PhCCl_3$$

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

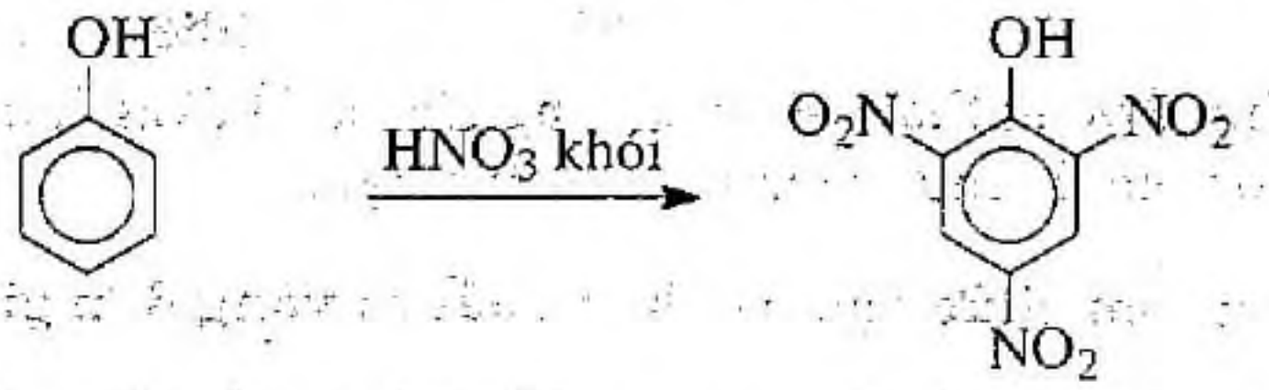
1.1.5. Đưa các nhóm chức vào các dẫn xuất của benzen

Các dẫn xuất của benzen cũng dễ dàng tham gia vào phản ứng thế electrophin và thế gốc tự do. Nhưng trong sự thế electrophin, các nhóm thế đã có sẵn trong vòng thơm dễ hướng sự tấn công của tác nhân electrophin vào các vị trí xác định, cũng như gây ra ảnh hưởng tới tốc độ phản ứng, thậm chí có khi làm cho phản ứng không xảy ra được. Dưới đây dẫn ra sự so sánh đối với một vài nhóm chức:

Nhóm thế	Định hướng thế electrophin	Tốc độ thế so với benzen
Ankyl, aryl	ortho, para	Nhanh hơn
–OH, –OR	" "	"
$-NH_2$, –NHR, $-NR_2$	" "	"
Halogen	ortho, para	Tương tự hoặc chậm hơn
$>C=O$	meta	Chậm hơn
–COOH	"	"
–C≡N	"	"
$-NO_2$	"	"
$-SO_3H$	"	"
$-CF_3$	"	"

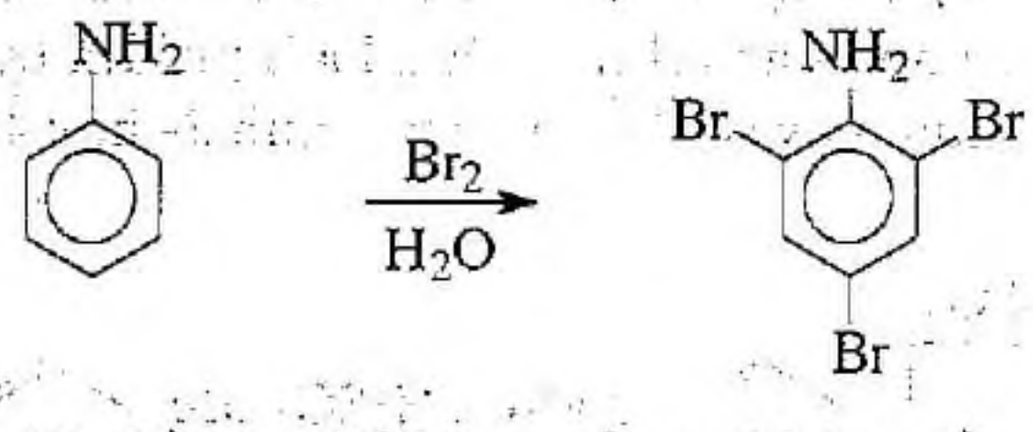
Nếu như trong vòng thơm đã có vài nhóm thế thì nhóm nào đẩy electron mạnh hơn sẽ giữ ưu thế trong sự định hướng tấn công của tác nhân electrophin. Riêng trường hợp của các amin thơm, cần phải làm giảm bớt khả năng phản ứng của nhóm amino bằng cách chuyển nó thành nhóm anilit (bảo vệ nhóm chức). Dưới đây là một số thí dụ:

a)



Nếu dùng HNO_3 loãng có thể nhận được dẫn xuất mononitro. Như vậy, khả năng phản ứng của phenol lớn hơn benzen và nhóm OH định hướng ortho và para.

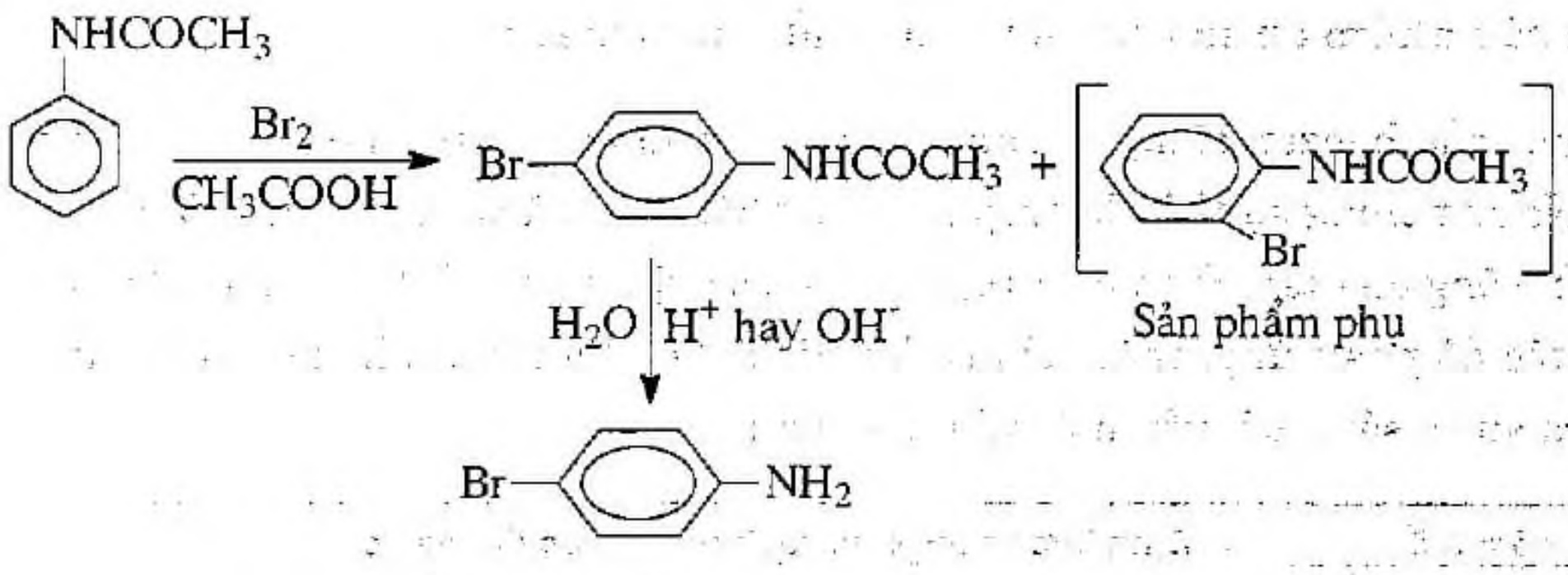
b)



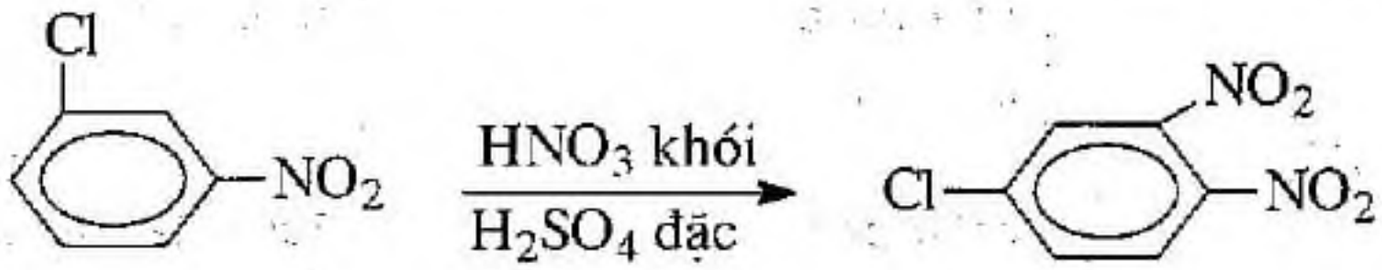
Phản ứng brom hoá anilin bằng nước brom xảy ra không cần axit Liuyt làm xúc tác và phản ứng cũng không dừng ở giai đoạn mono hay đibrom hoá. Ở đây nhóm amino cũng định hướng ortho và para và mạnh hơn lực định hướng của brom. Muốn có sản phẩm monobrom hoá phải thực hiện qua axetanilit (tức là đã bảo vệ nhóm $-NH_2$).

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com



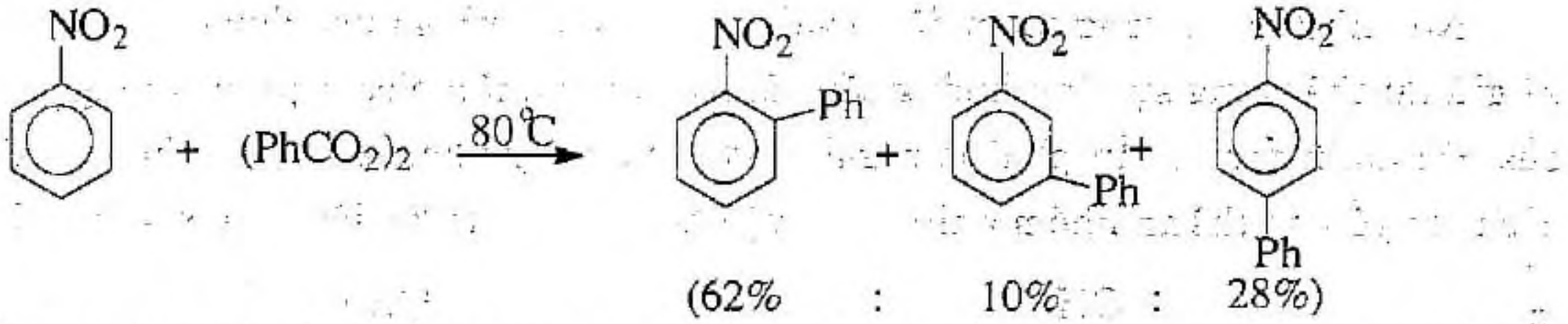
c)



Ở đây -Cl định hướng mạnh hơn – NO_2

Phản ứng phải thực hiện ở điều kiện khắc nghiệt vì cả hai nhóm thế đều hút electron.

Đối với phản ứng thế gốc tự do thì ảnh hưởng định hướng của nhóm thế kém hơn rất nhiều. Vì vậy, có thể chờ đợi sự tạo thành hỗn hợp cả ba đồng phân. Thí dụ:



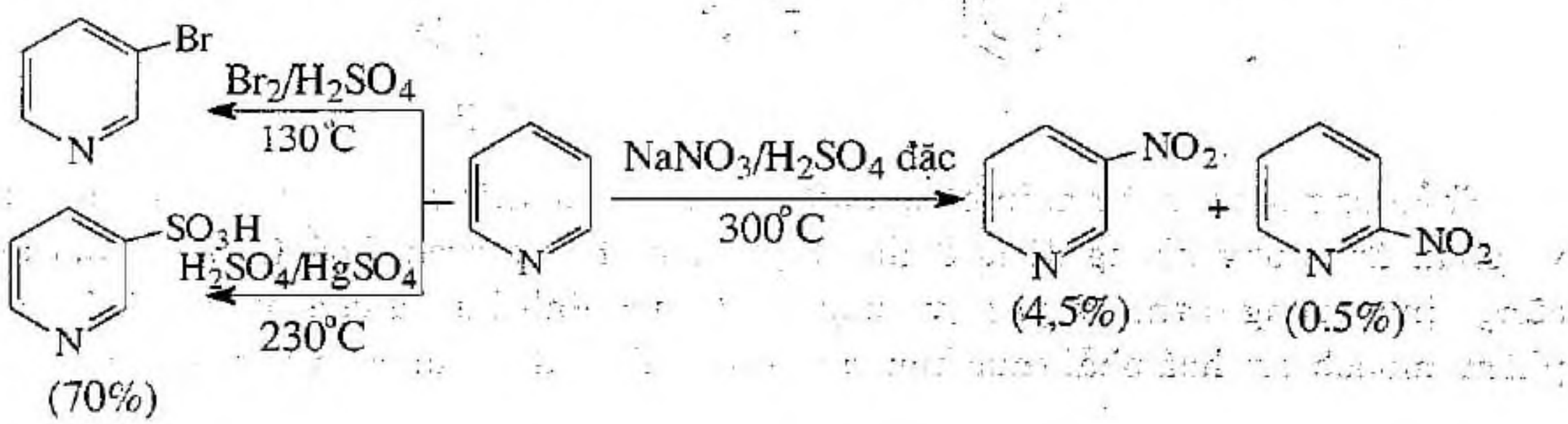
(62% : 10% : 28%)

Sự thế nucleophin ở vòng thơm sẽ được tăng tốc và dễ dàng hơn nếu trong nhân có các nhóm hút electron mạnh như nhóm nitro chẳng hạn.

1.1.6. Đưa các nhóm chức vào các hợp chất dị vòng đơn giản

"Hoá học các hợp chất dị vòng" đã được viết thành một giáo trình riêng. Vì vậy, ở đây chúng ta chỉ làm quen với một số dị vòng đơn giản nhất và chỉ trên khía cạnh các phản ứng của chúng.

Piriđin là một dị vòng có độ thơm đáng kể và có tính bazơ yếu. Khi tương tác với metyl iođua (hoặc các tác nhân ankyl hoá cùng loại) piriđin tạo ra muối bazơ amoni bậc bốn, mà khi đun nóng, muối này có thể chuyển thành 2- hay 4-metylpiriđin iođua.



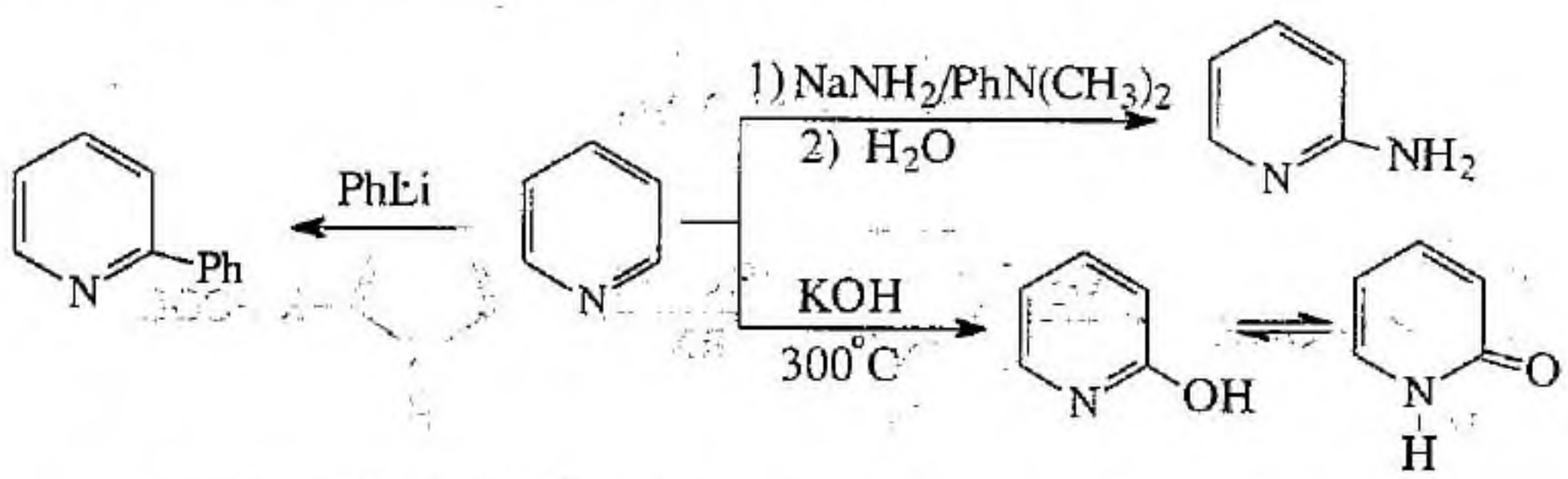
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

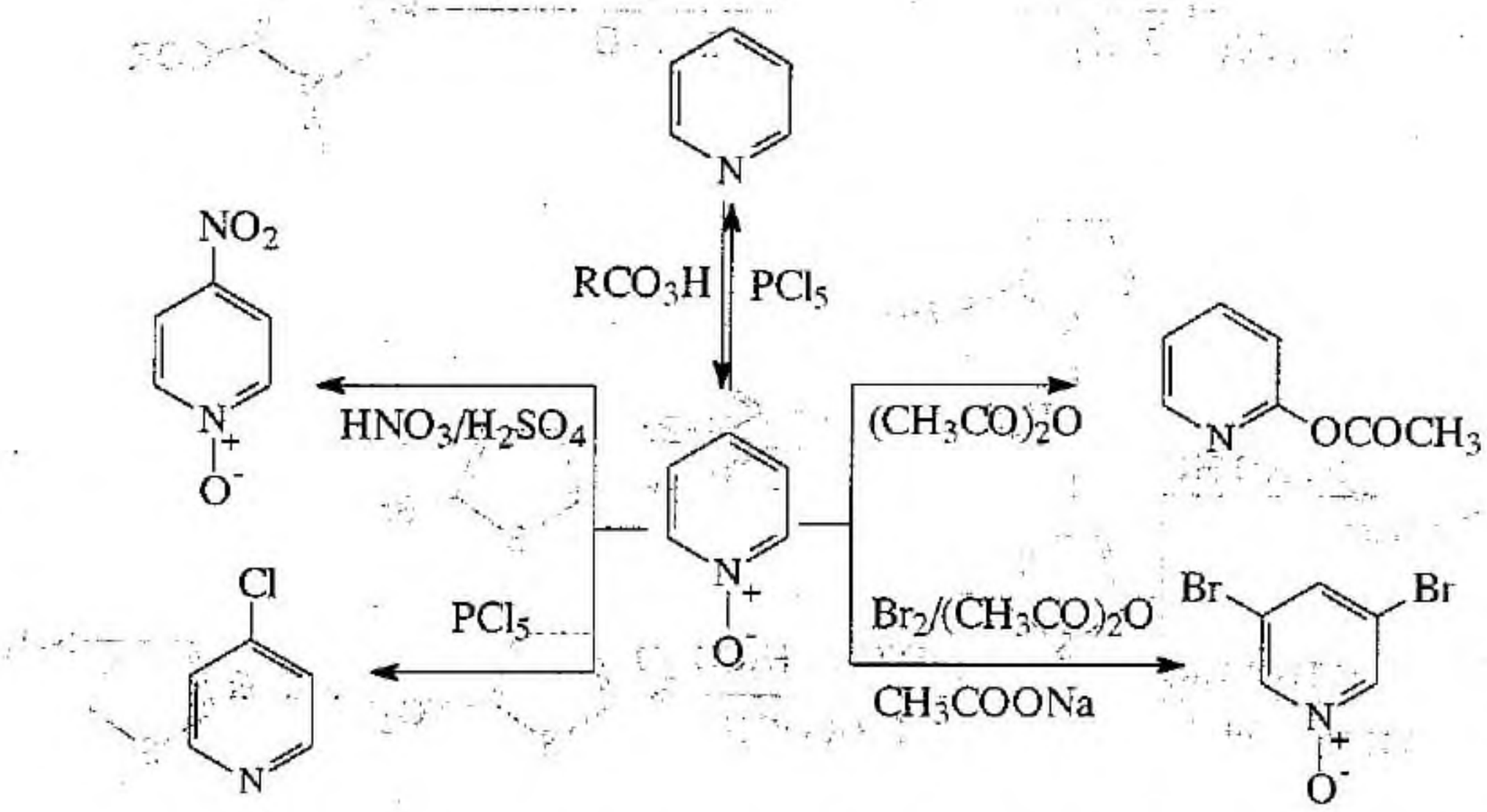
Sự tính toán theo phương pháp obitan phân tử (MO) chỉ ra rằng vị trí C_3 có mật độ electron lớn nhất (mặc dù vẫn thấp hơn nhiều so với ở benzen). Do đó sự thế electrophin xảy ra ở C_3 và trong điều kiện hết sức khó khăn (xem sơ đồ trên).

Phenyl hoá piriđin theo cơ chế thế gốc (S_R) dẫn tới sự tạo thành hỗn hợp cả ba đồng phân monophenyl piriđin.

Đối với piriđin, phản ứng thế nucleophin (S_N) xảy ra dễ dàng hơn nhiều so với benzen và chủ yếu xảy ra trên cacbon ở vị trí 2 (như phản ứng amin hoá theo Chichibabin, hiđroxyl hoá, ankyl hoá và aryl hoá):



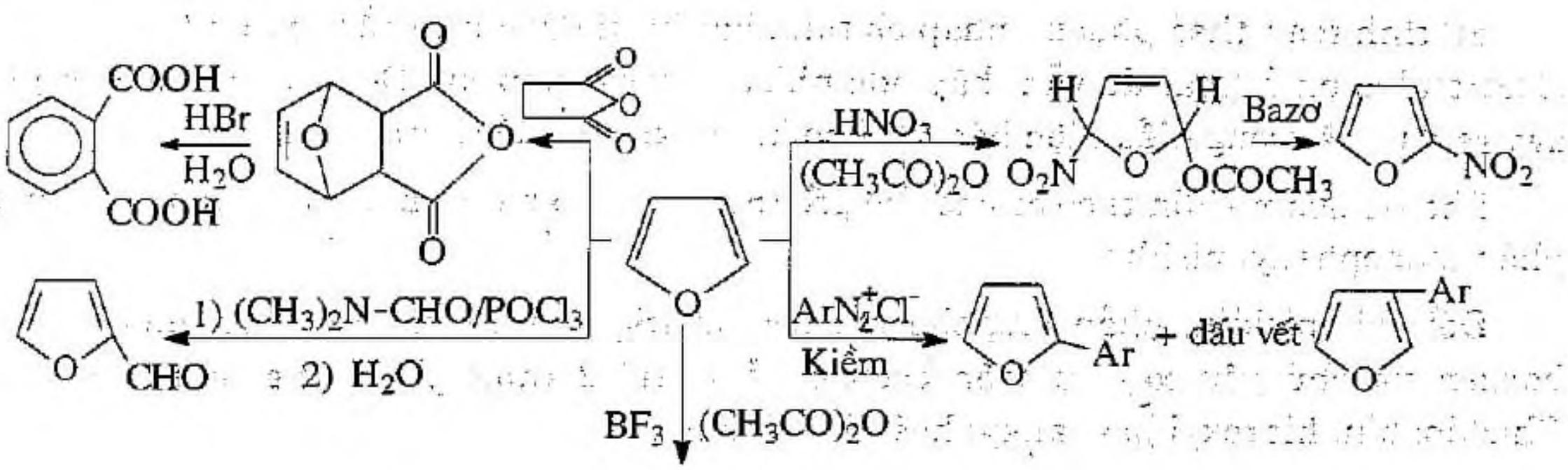
N-oxit piriđin, mà ta có thể nhận được dễ dàng khi cho piriđin phản ứng với peaxit axetic hay peaxit benzoic, là một bazơ yếu hơn nhiều so với bản thân piriđin. Trong đa số các trường hợp, sự định hướng thế electrophin xảy ra ở vị trí 4. Dưới đây dẫn ra sơ đồ các phản ứng chủ yếu của N-oxit piriđin.



Ngược lại với piriđin, các dị vòng furan, pirol và thiophen là các phân tử giàu electron và dễ dàng tiếp nhận sự tấn công electrophin ở các vị trí 2 và 5 của vòng. Cần lưu ý rằng trong môi trường axit mạnh, furan, và ở mức độ kém hơn, cả pirol thường bị polime hoá. Halogen hoá trực tiếp các dị vòng này bằng halogen phân tử cũng thường dẫn tới các sản phẩm polihalogen hoá. Dưới đây là sơ đồ một số phản ứng quan trọng về mặt tổng hợp hữu cơ của các dị vòng đơn giản này:

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com



1.2. SỰ CHUYỂN HOÁ TƯƠNG HỖ CỦA CÁC NHÓM CHỨC

Như đã nói ở trên, trong một số trường hợp có thể đưa một cách dễ dàng và chọn lọc các nhóm chức xác định vào phân tử hợp chất hữu cơ, nhưng một số trường hợp khác thì điều này không thể thực hiện được. Vì vậy, một trong những nhiệm vụ quan trọng của tổng hợp hữu cơ là thực hiện sự chuyển hoá tương hỗ các nhóm chức bằng các phản ứng thích hợp và sao cho phần còn lại của phân tử không bị động chạm tới. Dưới đây sẽ chỉ ra sự chuyển hoá thuận tiện nhất một số nhóm chức xác định.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

1.2.1. Chuyển hoá nhóm hiđroxyl

**** Nhóm chức ancol***

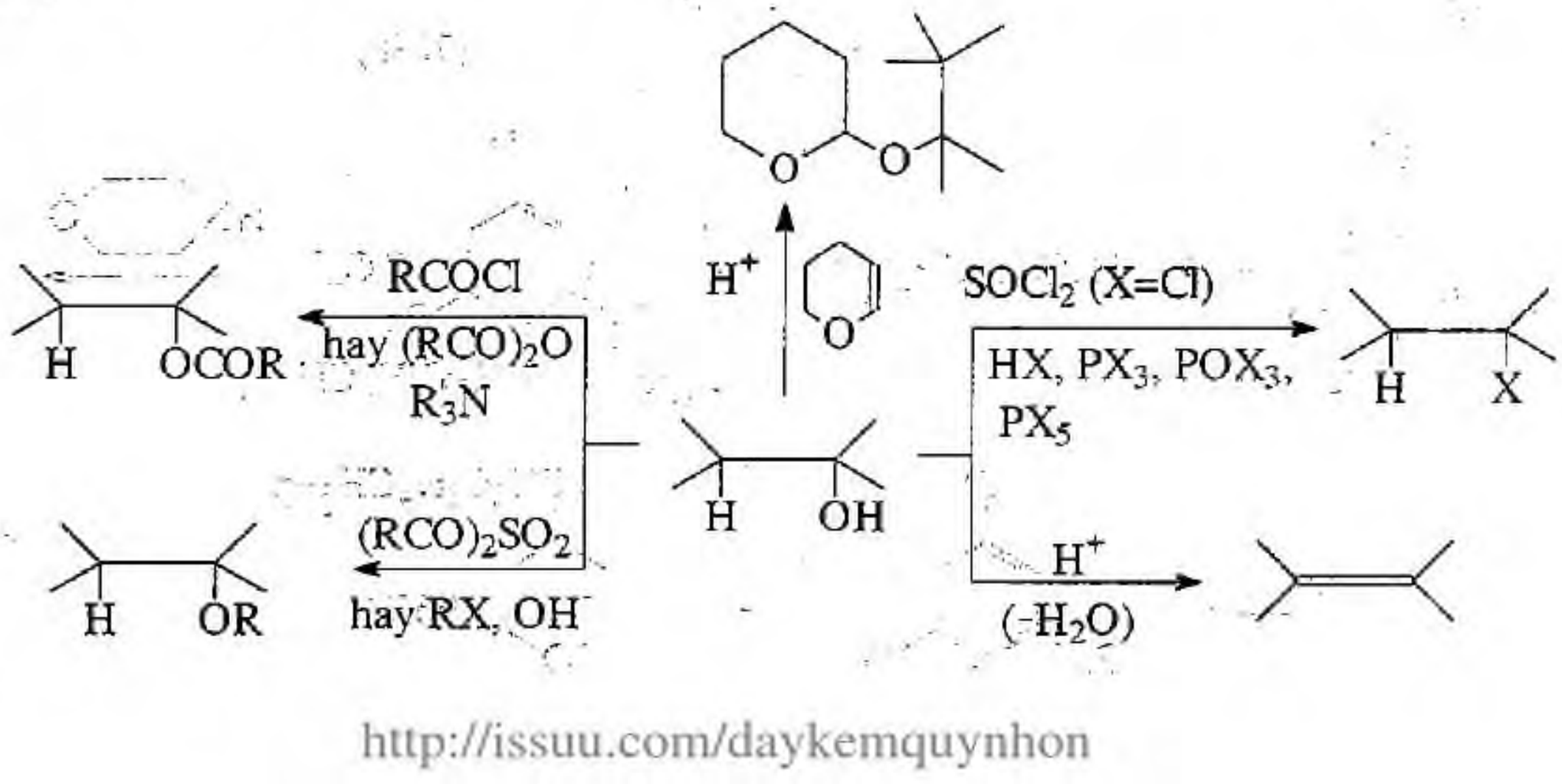
Ancol hay rượu là các bazơ rất yếu, có khả năng phản ứng như các nucleophin. Phản ứng của ancol với halogenua axit hay anhiđrit axit dẫn tới sự tạo thành các este tương ứng. Ion ankoxit là nucleophin mạnh hơn. Chúng có thể phản ứng được với các ankyl halogenua, ankyl sunfonat và điankyl sunfat để tạo thành các ete. Nhưng trong phản ứng với các ankyl halogenua bậc hai và bậc ba thì cùng với phản ứng thế còn xảy ra cả sự cạnh tranh của phản ứng tách loại. Từ các ancol cũng có thể chuyển thành ankyl halogenua. Nếu tổng hợp dẫn xuất clo thì thường dùng thionylclorua; còn tổng hợp ankyl bromua thì dùng axit hiđro bromic (đun sôi hỗn hợp) hay photphotribromua (PBr_3). Hỗn hợp iot và photpho đỏ có thể chuyển ancol thành dẫn xuất ankyl iođua. Cần chú ý rằng khi thực hiện phản ứng điều chế ankyl halogenua bậc ba thì tiến hành trong điều kiện hết sức nhẹ nhàng để tránh sự tách loại thành anken. Thí dụ: Để điều chế tert-butyl clorua chỉ cần lắc hỗn hợp tert-butanol với axit clohiđric đặc.

Các ancol cũng dễ dàng được đehiđrat hoá để chuyển thành anken khi đun nóng với sự có mặt của xúc tác axit khác nhau (Bronstet hay Liuyt). Với axit mạnh, các ancol không vòng bị đehiđrat hoá chủ yếu theo cơ chế E_1 và tạo thành sản phẩm theo qui tắc Zaitsev, tức là anken ổn định hơn chiếm ưu thế. Khi đó cũng có thể xảy ra sự chuyển vị bộ khung cacbon của cacbocation tạo thành trung gian. Một vài tác nhân như photphooxiclorua ($POCl_3$) chẳng hạn có khả năng thúc đẩy sự tách loại trans theo cơ chế E_2. Vì sự tách loại E_1 mang đặc trưng lập thể kém hơn E_2 nên sự lựa chọn tác nhân đehiđrat hoá ancol rất quan trọng. Ngay khi điều chế ancol bậc ba bằng con đường cơ-magie cũng thường bị kèm theo sự đehiđrat hoá thành anken.

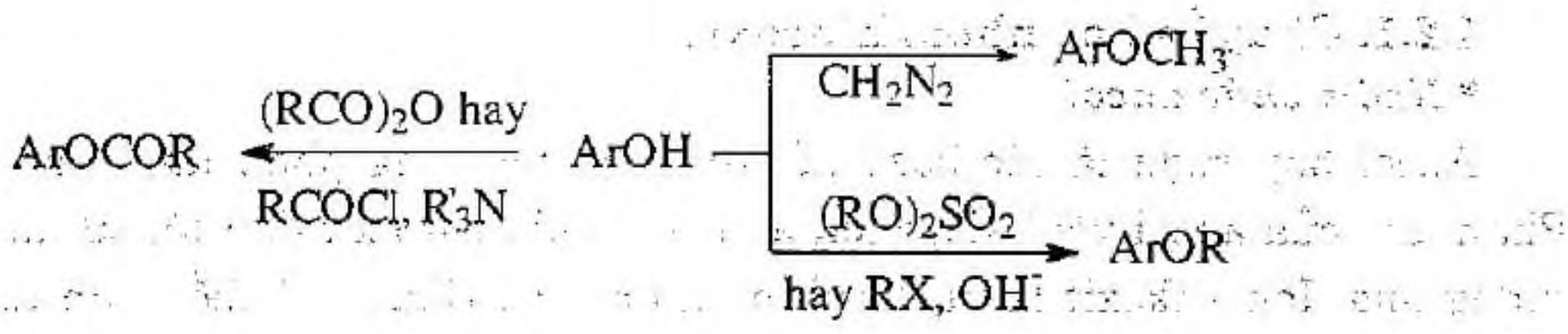
**** Nhóm chức phenol***

Các phenol có thể được ankyl hoá và axyl hoá tương tự ancol. Các metyl-aryl ete thường nhận được bằng phản ứng của phenol với điazometan. Các phenol cũng có thể được chuyển thành aryl halogenua, nhưng sự chuyển hoá này không có ý nghĩa về mặt tổng hợp chất.

Dưới đây dẫn ra những chiều hướng chuyển hoá quan trọng nhất của các ancol và phenol:



http://issuu.com/daykemquynhon

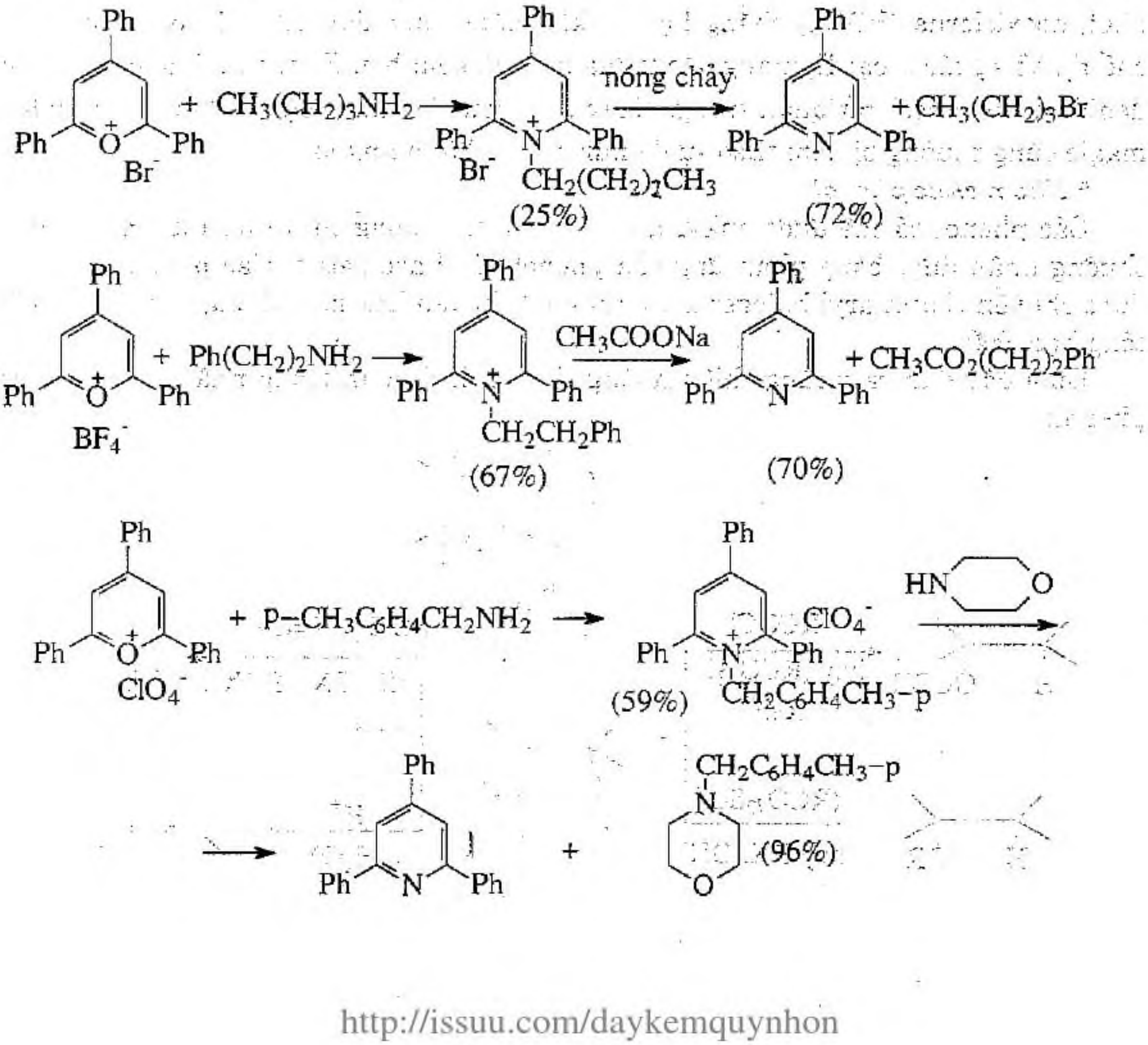


1.2.2. Chuyển hoá nhóm amino

Nhóm amino có tính bazơ. Nó phản ứng như là một nucleophin với các ankyl halogenua để tạo ra các amin bậc hai, bậc ba hay muối bazơ bậc bốn. Với các axyl clorua (tức là clorua axit) và anhiđrit axit chúng tạo ra các amit. Các sunfoamit được tạo ra trong phản ứng của amin bậc một với sunfoclorua, có nguyên tử hiđro mang tính axit, mà hiđro này có thể được loại đi với sự tạo thành phần tử nucleophin mạnh hơn:

$$ArNH_2 + TsCl \longrightarrow ArNHTs \xrightarrow{NaOH} Ar\overline{N}Ts \xrightarrow{RCl} ArN(R)Ts$$

Phản ứng của amin béo bậc một với axit nitrơ tạo ra hỗn hợp phức tạp các sản phẩm (trừ trường hợp xảy ra sự tách loại), do đó không có ý nghĩa lắm về mặt điều chế chất. Tuy nhiên, gần đây người ta chỉ ra rằng từ các amin béo bậc một có thể nhận được các sản phẩm khác nhau nếu chuyển hoá nhóm amino thành nhóm dễ loại đi hơn như 2,4,6-triphenyl piriđin, chẳng hạn, bởi vì nhóm này có thể được thay thế dễ dàng khi tác dụng với một loạt các nucleophin. Dưới đây dẫn ra thí dụ về sự chuyển hoá như vậy:



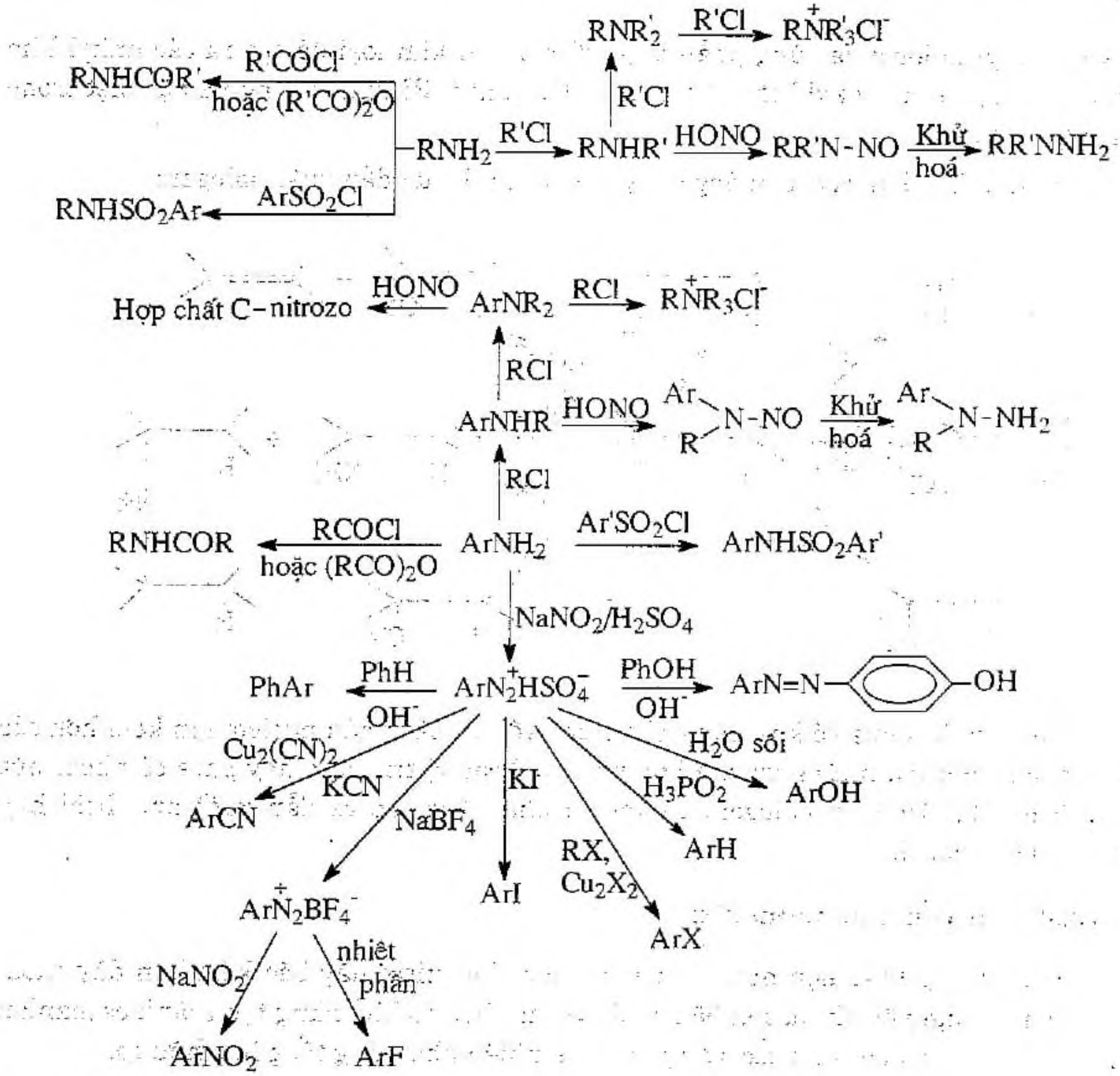
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Phản ứng của các amin bậc hai với axit nitrơ dẫn tới sự tạo thành các hợp chất N-nitrozo mà chúng có thể được khử hoá tiếp thành các hiđrazin N,N- hai lần thế. Các amin bậc ba phản ứng với axit nitrơ diễn ra phức tạp và cũng không có giá trị về mặt tổng hợp hữu cơ.

Đặc biệt quan trọng là phản ứng của các amin thơm bậc một với axit nitrơ để dẫn tới các muối điazoni thơm, mà các muối này có thể tham gia vào nhiều phản ứng để tạo thành các chất hữu cơ khác nhau. Phản ứng này rất có ý nghĩa trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ.

Dưới đây dẫn ra các phản ứng quan trọng nhất của sự chuyển hoá nhóm amino:



1.2.3. Chuyển hoá dẫn xuất halogen

Các nguyên tử halogen không chỉ là nhóm dễ loại bỏ trong sự thế nucleophin, mà còn là nhóm hút electron từ nguyên tử cacbon bên cạnh. Vì vậy, các ankyl halogenua có thể tham gia vào nhiều phản ứng thế nucleophin. Dẫn xuất halogen cũng phản ứng với

http://issuu.com/daykemquynhon

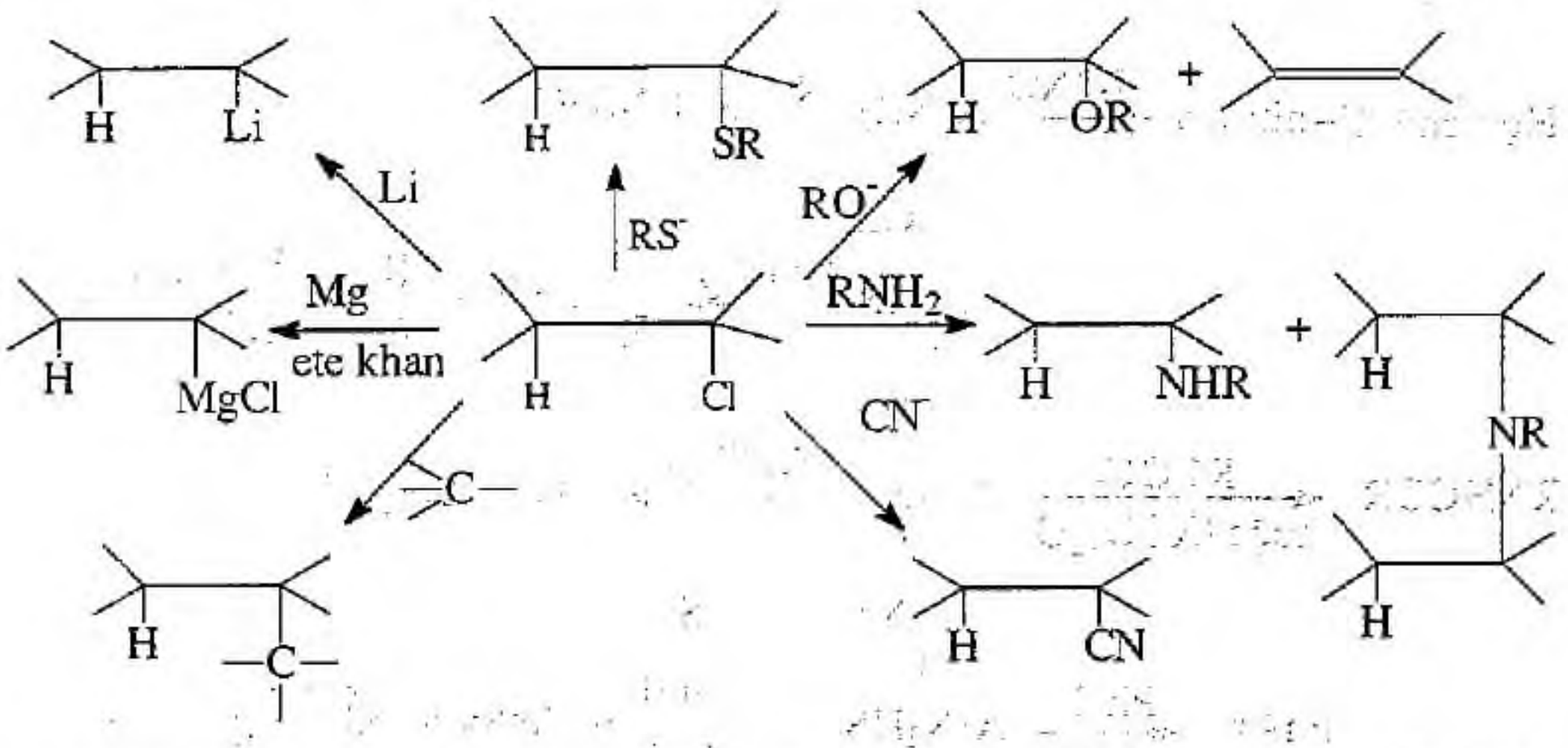
www.hoahocmoingay.com

các ancol và amin. Phản ứng của ankyl halogenua với các ion thiolat, xianua, các anion dẫn xuất của axetilen, các cacbanion khác cũng có giá trị lớn. Song, tuỳ từng trường hợp cụ thể, nhất là trong trường hợp của ankyl halogenua bậc hai, mà thường xảy ra sự tách loại kèm theo. Một số ankyl halogenua bậc ba tham gia phản ứng nói chung chỉ cho sản phẩm tách loại.

Các ankyl halogenua có thể bị thuỷ phân thành ancol dưới tác dụng của natri hiđroxit. Nhưng với đa số các ankyl halogenua bậc hai và bậc ba thì có sự cạnh tranh của phản ứng tách loại. Bazơ mạnh, dung môi không phân cực, nhiệt độ cao thúc đẩy sự tách loại. Nếu như sự tách loại được xúc tác bởi bazơ thì quá trình thường tuân theo qui tắc Zaitsev.

Các ankyl halogenua cũng phản ứng với một vài kim loại để tạo ra các ankyl kim loại, mà trong đó các ankyl lithi và tác nhân Grignard (RMgX) có ý nghĩa đặc biệt trong tổng hợp hữu cơ.

Sơ đồ sau đây dẫn ra các hướng chuyển hoá chính của dẫn xuất halogen:



Các aryl halogenua có khả năng phản ứng với các tác nhân nucleophin kém hơn các ankyl halogenua trừ những trường hợp khi mà ở các vị trí ortho hay para có nhóm hút electron mạnh. Các aryl halogenua cũng có khả năng tạo ra dẫn xuất aryl lithi hay thuốc thử Grignard.

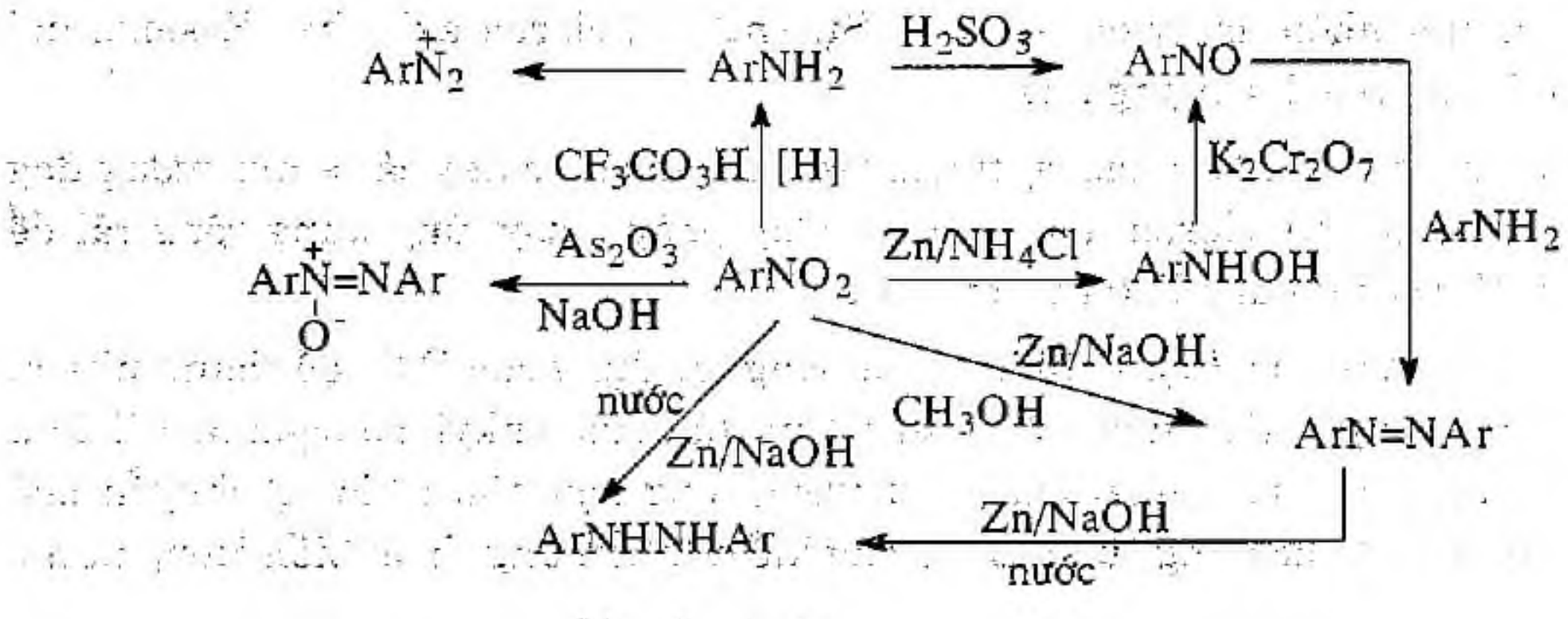
1.2.4. Chuyển hoá nhóm nitro

Giá trị trong tổng hợp hữu cơ của các hợp chất nitro dãy béo kém hơn dãy thơm nhiều. Nhưng nguyên tử cacbon bên cạnh nhóm nitro có khả năng tạo thành cacbanion bền vững mà chúng có thể được sử dụng trong nhiều phản ứng tổng hợp hữu cơ.

Các hợp chất nitro thơm do tính dễ được tạo thành nên chúng có ý nghĩa lớn trong việc đưa nhóm chức chứa nitơ vào vòng thơm. Với nhiều tác nhân khử hoá khác nhau (Fe/HCl, Sn/HCl, H_2/Ni, H_2H–NH_2/Ni...) nhóm nitro dễ dàng được chuyển thành nhóm amino thơm có giá trị cao trong tổng hợp hữu cơ. Trong quá trình khử hoá nhóm nitro, tuỳ thuộc vào tác nhân và điều kiện, mà có thể cũng nhận được hiđroxylamin, các hợp chất azo hay các hiđrazin thế.

http://issuu.com/daykemquynhon

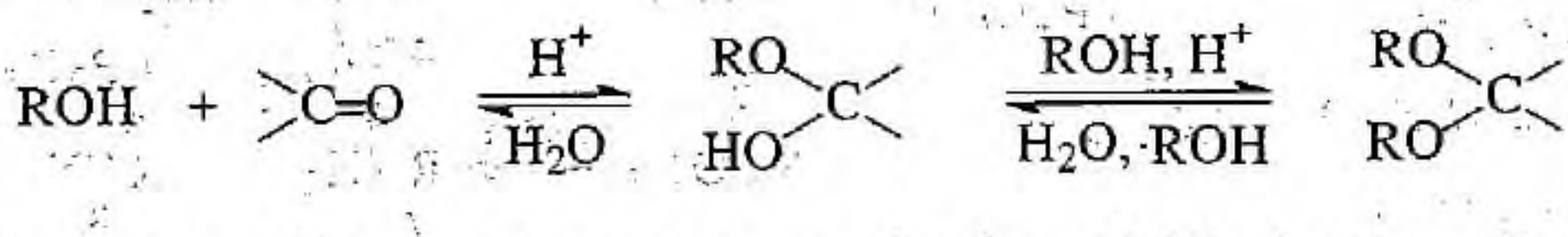
www.hoahocmoingay.com



1.2.5. Chuyển hoá nhóm chức anđehit và xeton

Các anđehit và xeton được oxi hoá thành axit cacboxylic và được khử thành ancol, cũng như phản ứng với nguyên tử cacbon nucleophin.

Các anđehit và xeton còn có thể tham gia phản ứng thuận nghịch với ancol trong môi trường axit để tạo thành các hợp chất bán xetal và bán axetal rồi tiếp theo là xetal và axetal:



Các axetal và xetal, tạo ra trong sự tương tác của anđehit và xeton với etilenglicol, được dùng để bảo vệ nhóm cacbonyl trong các phản ứng ở môi trường trung tính hay kiềm. Tương tự, các đithioxetal còn được sử dụng để chuyển hoá nhóm cacbonyl thành nhóm metylen, song phản ứng như thế đòi hỏi lượng dư lớn Ni xốp:

1.2.6. Chuyển hoá axit cacboxylic và các dẫn xuất của chúng

Axit cacboxylic khi tương tác với ancol trong sự có mặt của xúc tác axit sẽ chuyển thành các este. Để tổng hợp metyl este thì tốt hơn hết nên sử dụng điazometan (CH_2N_2) với axit cacboxylic tương ứng. Đối với este phức tạp hơn thì nên tổng hợp chúng bằng phản ứng của ancol với clorua axit hoặc anhiđrit axit. Một con đường khác tổng hợp este là phản ứng của ankyl halogenua với muối bạc của axit cacboxylic tương ứng. Ngoài ra, nhiều phản ứng được sử dụng để điều chế amit cũng có lợi đối với sự thực hiện este hoá.

Các clorua axit (tức axyl clorua) thông thường được điều chế bằng sự tượng tác của axit cacboxylic với thionyl clorua: Các clorua axit này lại có thể chuyển thành anhiđrit axit bởi phản ứng của nó với muối natri của axit cacboxylic.

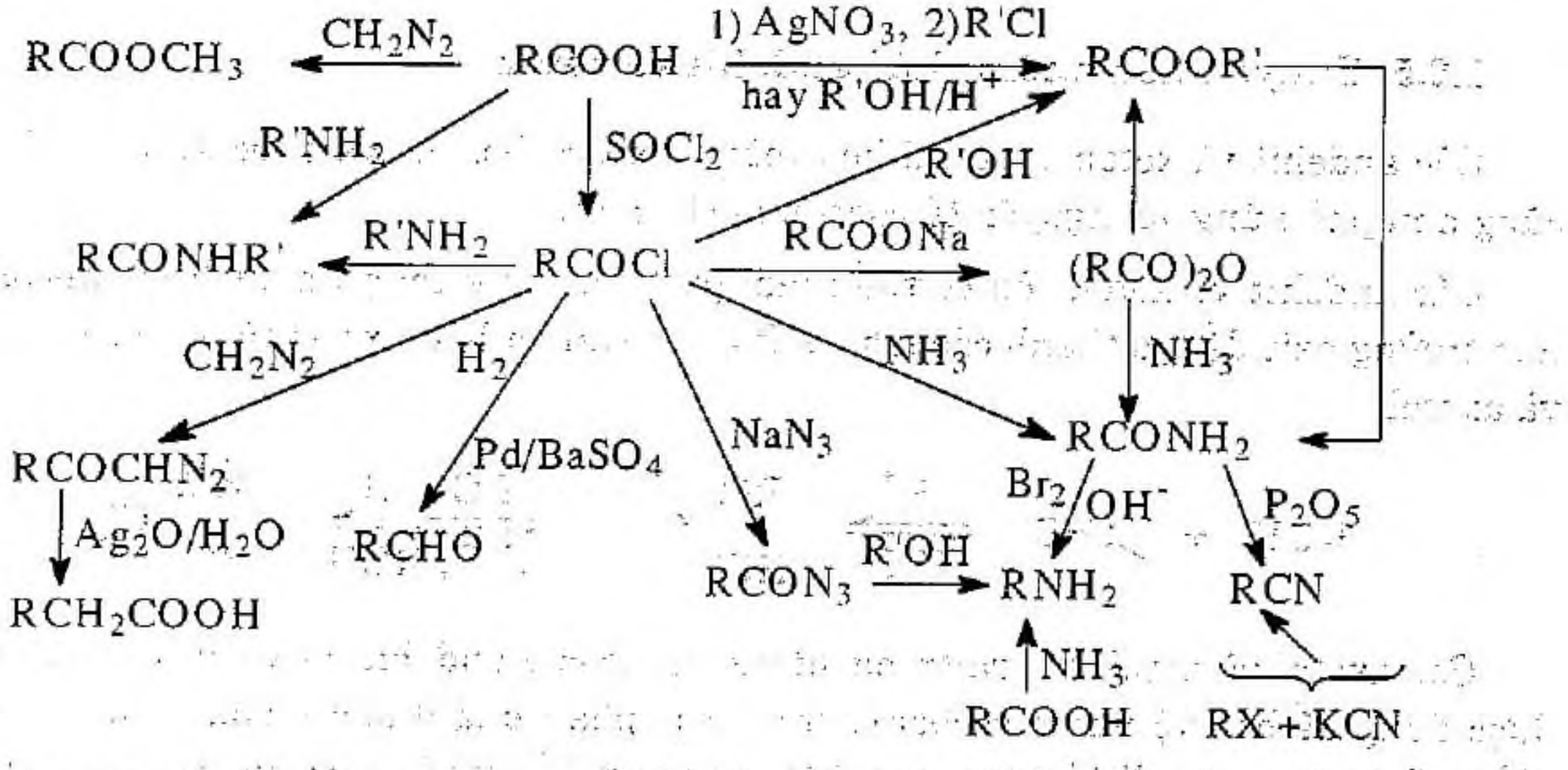
Phản ứng của clorua axit với điazometan dẫn tới sự tạo thành điazoxeton mà oxit bạc ẩm có thể tác dụng với chúng để chuyển chúng thành axit cacboxylic mới với phân

www.hoahocmoingay.com

tử có nhiều hơn một nhóm metylen ($-CH_2-$). Sự khử hoá clorua axit theo Rosenmund dẫn tới sự tạo thành anđehit tương ứng.

Các amit có thể nhận được bằng sự tương tác của amoniac hay các amin tương ứng với anhiđrit axit, este hay clorua axit. Các phương pháp được ứng dụng rộng rãi để tổng hợp peptit thực chất cũng là tổng hợp amit.

Các amit bậc một có thể được đehiđrat hoá bằng tác dụng của P_2O_5 để thành nitrin. Mặt khác nitrin cũng nhận được bằng sự tương tác của ankyl halogenua với kali xianua. Phản ứng đáng chú ý nhất của amit trong tổng hợp hữu cơ là sự chuyển hoá chúng thành amin dưới tác dụng của brom trong kiềm (phản ứng thoái biến Hoppman).



Các cách khác chuyển hoá axit cacboxylic và dẫn xuất của chúng thành amin là sự phân huỷ nhiệt các azit của axit trong dung dịch nước (chuyển vị Cuatiuyt) hay tương tác của axit cacboxylic với axit nitrohiđric HN_3 (chuyển vị Schmidt).

Sơ đồ trên đã bao quát những chuyển hoá chủ yếu của axit cacboxylic và các dẫn xuất của chúng. Ngoài ra, những phản ứng với sự tạo thành liên kết cacbon – cacbon sẽ còn được khảo sát ở các chương sau.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Chương 2

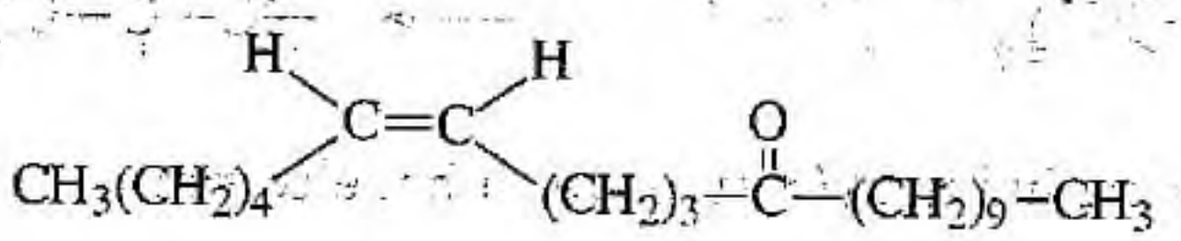
PHƯƠNG PHÁP TẠO LIÊN KẾT CACBON-CACBON

Trong thực tế, để tổng hợp các hợp chất không lớn (phân tử chứa 5 - 7 nguyên tử cacbon) hoặc trong những trường hợp đơn giản thì người ta thường sử dụng các phương pháp đưa nhóm chức vào phân tử chất hữu cơ và chuyển hoá tương hỗ giữa chúng (chương 1). Nhưng nhiều trường hợp khác không thể sử dụng các phương pháp này, mà phải tìm cách xây dựng bộ khung cacbon của phân tử. Vì vậy, việc tạo ra các liên kết giữa các nguyên tử cacbon với nhau để xây dựng bộ khụng cacbon của phân tử luôn luôn là một phần quan trọng của tổng hợp hữu cơ.

2.1. CÁC NGUYÊN LÍ CHUNG TẠO LIÊN KẾT CACBON-CACBON

2.1.1. Đặt vấn đề

Xây dựng bộ khung phân tử của bất kì hợp chất nào cũng là vấn đề không đơn giản. Ở đây phải tính đến sự cần thiết kế tiếp nhau của số nguyên tử cacbon và đặc biệt phải chú ý tới vị trí xác định của các nhóm chức trong phân tử của sản phẩm cuối cùng. Thí dụ: Đối với hợp chất sau đây:



(Gồm 21 nguyên tử cacbon, không phân nhánh, dạng Z hay cis, chứa nối đôi giữa C_6-C_7 với nhóm xeto ở C_{11}).

Việc xây dựng phân tử chất này tất nhiên phải từ các đơn vị nhỏ hơn. Nhưng cụ thể phải đi từ các chất đầu với 11 và 10 nguyên tử cacbon hay từ ba hợp phần mà mỗi hợp phần chứa 7 cacbon hoặc bằng cách nào khác?

Trước hết, về mặt nguyên lí, số giai đoạn trong tổng hợp hữu cơ càng ít thì càng tốt. Như đã biết, các phản ứng hữu cơ cho hiệu suất sản phẩm 70 - 80% đã được xem là cao và thoả đáng. Nhưng nếu với hiệu suất 70% của mỗi giai đoạn trong quá trình tổng hợp qua ba bước thì hiệu suất sản phẩm cuối cùng tính theo chất đầu chỉ còn là 34%; còn nếu qua 5 giai đoạn thì hiệu suất đó là 17%.

Mặt khác, cần phải có nhóm chức xác định ở sản phẩm cuối cùng. Nếu sản phẩm cuối cùng chỉ là một ankan với 21 cacbon trong phân tử thì có thể nhận được một cách dễ dàng từ các cặp hợp phần chứa 10 và 11, 12 và 9, 16 và 5 nguyên tử cacbon hay bất

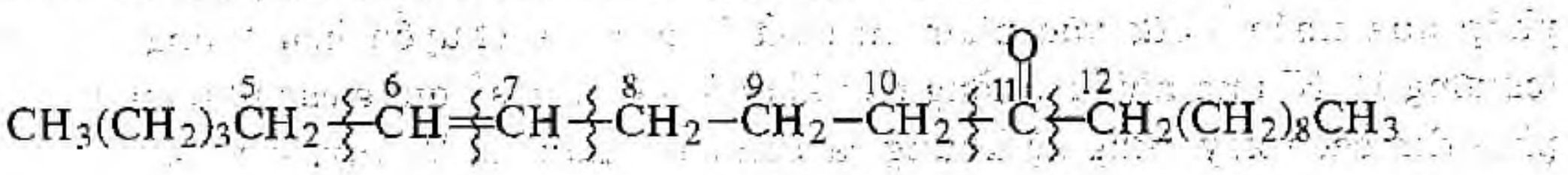
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

kì các cặp thích hợp nào khác. Nhưng ankan không phải là sản phẩm trung gian thuận tiện dẫn tới hợp chất trên, bởi vì việc đưa các nhóm chức vào vị trí xác định trong phân tử ankan là cực kì khó khăn. *Bởi vậy sự đưa các nhóm chức cần thiết vào phân tử phải được thực hiện ngay trong quá trình xây dựng bộ khung cacbon.* Chính nguyên tắc này đã làm hạn chế nhiều việc lựa chọn phương pháp để tổng hợp hợp chất đã cho.

Từ điều này ta cũng thấy rõ ràng rằng những phản ứng chủ yếu dẫn tới sự tạo thành liên kết cacbon-cacbon phải là những phản ứng mà trong đó *hai nguyên tử kết hợp với nhau đều phải chứa nhóm chức, hoặc một trong chúng có nhóm chức, còn nguyên tử kia nằm ngay bên cạnh nhóm chức.* Như vậy, nhóm chức sẽ có được ở sản phẩm cuối cùng.

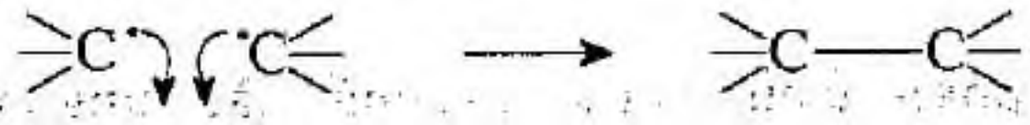
Do đó, đối với hợp chất đã cho ở trên có thể có nhiều con đường tổng hợp dựa trên sự tạo ra liên kết C_5-C_6, C_7-C_8 hoặc liên kết C_{10}-C_{11} hay C_{11}-C_{12}.



2.1.2. Khái niệm chia cắt liên kết và xinton

Một cách đơn giản có thể xem liên kết cacbon-cacbon như là một cặp electron chung giữa hai nguyên tử cacbon. Tồn tại hai con đường tạo ra liên kết như thế:

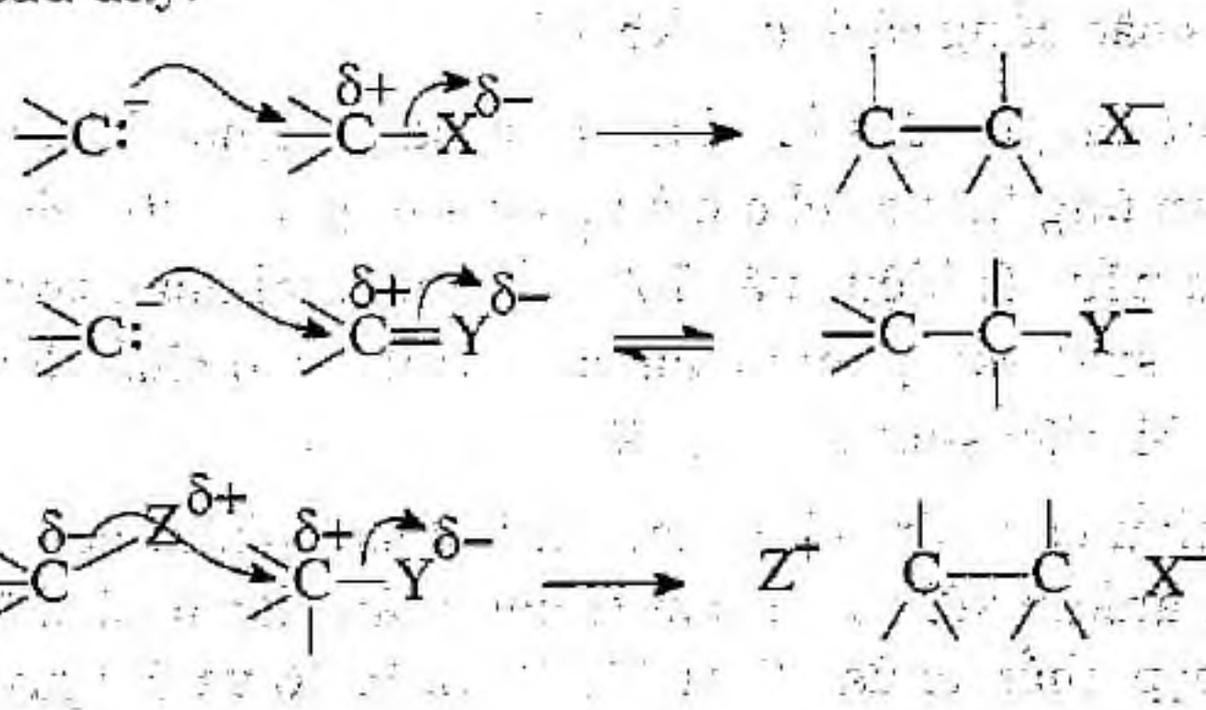
- Thứ nhất: Mỗi một nguyên tử đóng góp một electron vào cặp electron liên kết chung.



Đây thực chất là phản ứng gốc, là trường hợp đơn giản (nghĩa là sự cộng hợp của hai gốc) và ít phổ biến. Ngoài ra, cũng có cả trường hợp cộng hợp của gốc vào liên kết đôi:

- Thứ hai: Một trong hai nguyên tử bỏ ra cả hai electron:

Con đường này là loại phổ biến của các phản ứng thực hiện trong phòng thí nghiệm, mà bản chất là sự tương tác C-electrophin và C-nucleophin. Thuộc loại này còn có các loại tương tác sau đây:

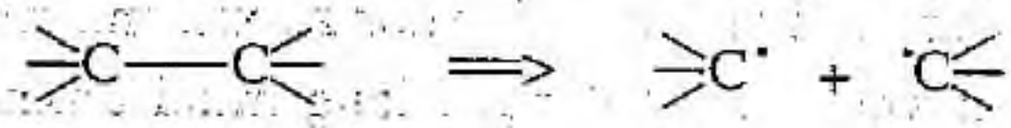


http://issuu.com/daykemquynhon

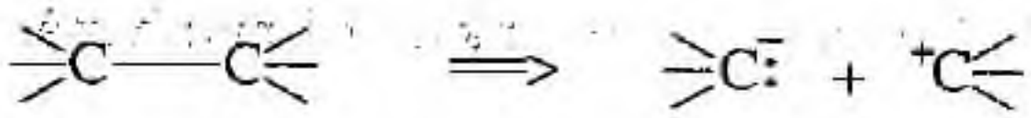
www.hoahocmoingay.com

Như vậy, sự tạo ra liên kết C–C bao gồm hoặc sự tương tác của hai gốc cacbon, hoặc sự tương tác của các phần tử cacbon nucleophin với các phần tử cacbon electrophin.

Ở đây có thể dùng kí hiệu toán học ⇒ để biểu thị ở dạng ngắn gọn như sau:



hay



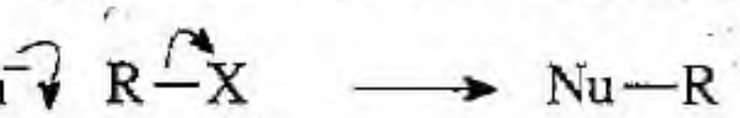
Cần phân biệt kí hiệu (⇒) khác với mũi tên (→) trong sơ đồ phản ứng. Kí hiệu mũi tên rỗng (⇒) không phải để chỉ chiều hướng phản ứng tổng hợp mà mang ý nghĩa ngược lại, nghĩa là để tạo ra liên kết C–C (bên trái) thì có thể đi từ các phần tử bên phải, hoặc nói cách khác, kí hiệu này có nghĩa chia cắt liên kết C–C (bên trái) sẽ được các phần tử ghi bên phải. *Quá trình như vậy được gọi là "chia cắt liên kết" (hay "phân tích ngược"). Còn sản phẩm của sự chia cắt đó (các phần tử ghi ở bên phải) được gọi là các "xinton" (hay là "các đơn vị tổng hợp").*

2.1.3. Các phần tử cacbon electrophin

Mặc dù có một vài phản ứng gốc quan trọng dẫn tới sự tạo thành liên kết C–C, song đa số các phương pháp kết hợp hai nguyên tử cacbon với nhau là phản ứng giữa C-electrophin với C-nucleophin. Ở đây cần chú ý tới các nhóm chức và các tính chất đặc biệt khác của các phân tử có ảnh hưởng đến đặc tính electrophin hay nucleophin của một hay một vài nguyên tử cacbon.

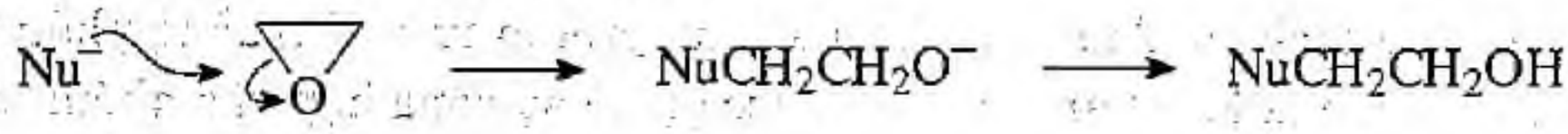
a. Các tác nhân ankyl hoá:

- Ankyl halogenua: Nhờ có hiệu ứng cảm ứng âm của halogen mà chúng tương tác được với các nucleophin. Ở đây nguyên tử cacbon liên kết trực tiếp với halogen trở nên dương điện hơn, nghĩa là mang bản chất của C-electrophin:



Kết quả nucleophin được gắn với nhóm ankyl, do đó ankylhalogenua được gọi là tác nhân ankyl hoá và toàn bộ quá trình là ankyl hoá.

- Các ankyl este của axit sunfonic, các điankylsunfat, và đặc biệt metylflosunfonat (CH_3OSO_2F) cũng là các tác nhân ankyl hoá, nghĩa là các phần tử C–electrophin. Ngay cả etilenoxit cũng là một tác nhân như vậy:

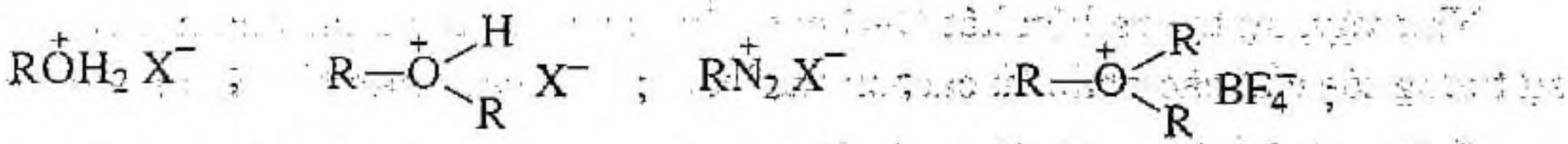


- Este của axit cacboxylic, các ete và ancol cũng là tác nhân ankyl hoá nhưng rất yếu, vì các nhóm –OH, –OR, –SR rất khó tách ra khỏi nguyên tử cacbon liên kết với chúng.

- Các ancol và ete được proton hoá, cũng như muối điazoni có thể dùng làm nguồn tạo ra cacbo cation, và do đó, chúng cũng là các tác nhân ankyl hoá.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com



Nhưng sự tạo thành chúng phải trong môi trường axit, mà như vậy C-nucleophin cũng bị proton hoá và trở nên không hoạt động. Riêng muối triankyloxoni (chẳng hạn trimetyloxonitetraflo borat) cũng là tác nhân ankyl hoá mạnh mẽ.

b. Hợp chất cacbonyl

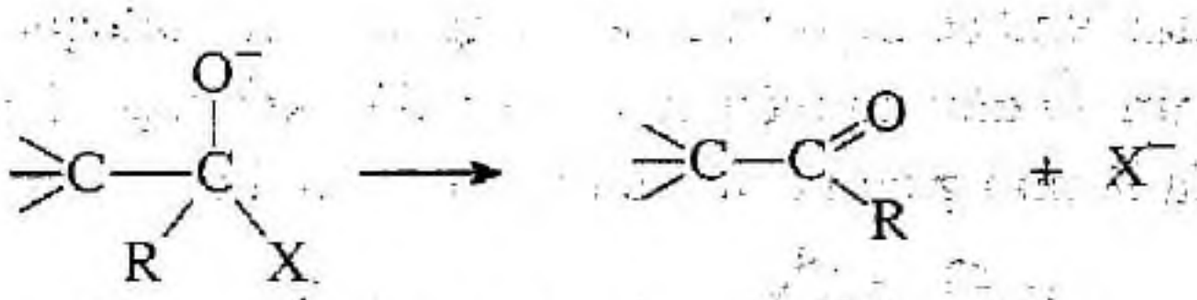
Nhóm cacbonyl luôn có sự phân cực về phía oxi $\left(\rangle\overset{\delta+}{C}=\overset{\delta-}{O}\right)$,do đó nguyên tử cacbon tích điện dương và trở thành C-electrophin. Nhưng độ electrophin còn phụ thuộc vào khả năng cho hay hút electron của các nguyên tử hay nhóm nguyên tử khác liên kết với chúng. Về khả năng phản ứng của nhóm cacbonyl được xếp theo thứ tự sau đây:

$$RCO\text{-}\overset{+}{N}R_3\,X^- > RCOCl > RCO\text{-}O\text{-}COR > RCH{=}O > R\text{-}CO\text{-}ankyl >$$

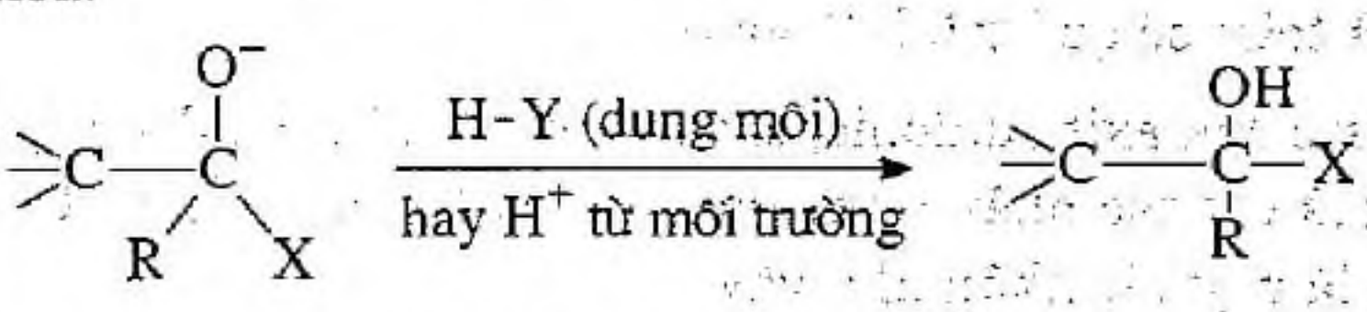
$$> R\text{-}CO\text{-}aryl > RCO\text{-}OR' > RCO\text{-}NR_2' > RCO\text{-}O^-$$

Phản ứng của hợp chất cacbonyl với cacbon nucleophin có thể được giới thiệu bằng sơ đồ dưới đây:

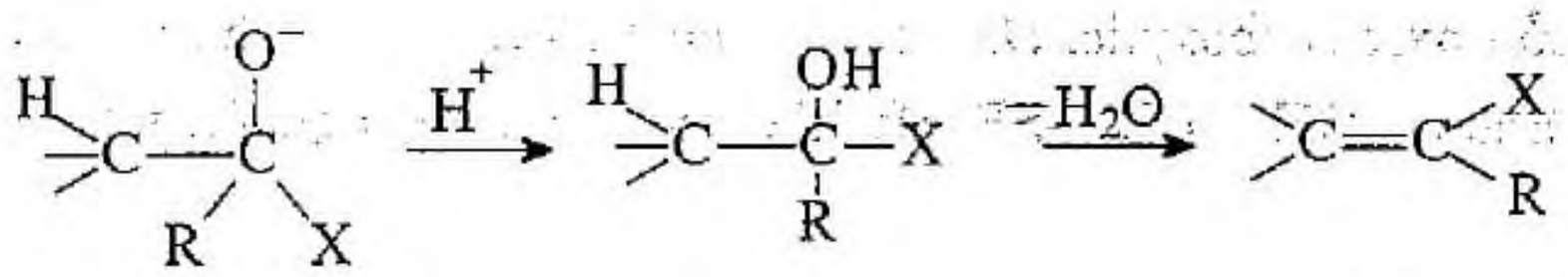
Anion được tạo ra ban đầu như vậy tiếp tục tham gia vào một trong ba chiều hướng sau đây:



X là nhóm tách ra ở dạng X^-, cacbon nucleophin gắn với nhóm axyl, do đó được gọi là quá trình axyl hoá.



Nhóm X không tách ra. Anion trung gian lấy proton từ môi trường phản ứng (dung môi hay trong lúc chế hoá). Phản ứng này được gọi là sự cộng hợp vào nhóm cacbonyl.



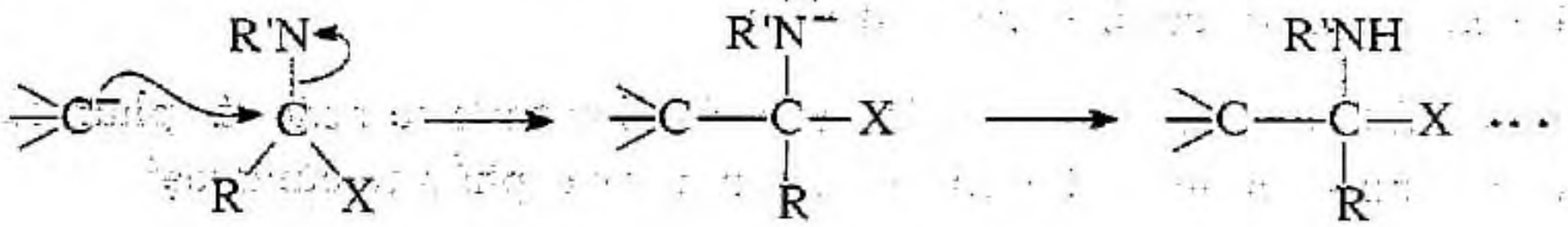
Quá trình này được gọi là sự ngưng tụ.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

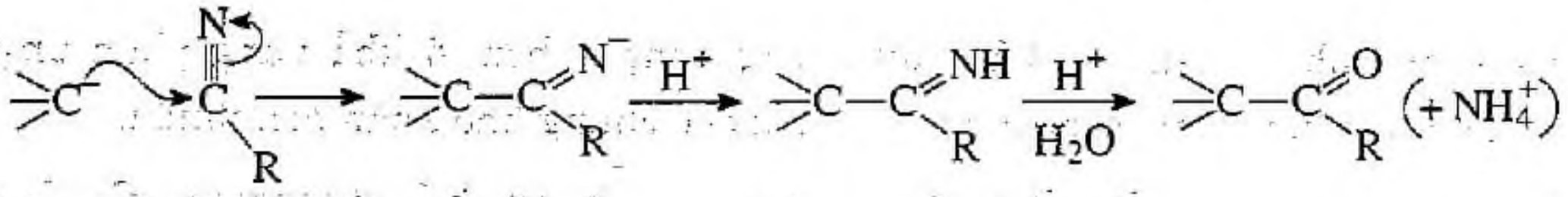
c. Các tác nhân chứa nhóm C-N electrophin

Các hợp chất chứa liên kết đôi C=N cũng có sự phân cực tương tự như nhóm cacbonyl, nên phản ứng được với các phần tử nucleophin. Thực tế các imin có thể tương tác với các nucleophin, nhưng giá trị của phản ứng này trong tổng hợp hữu cơ nhỏ hơn nhiều so với hợp chất cacbonyl. Song nếu nitơ mang điện tích dương thì tính electrophin của cacbon lúc đó tăng lên. Chẳng hạn sự cộng hợp nucleophin vào muối của imin.



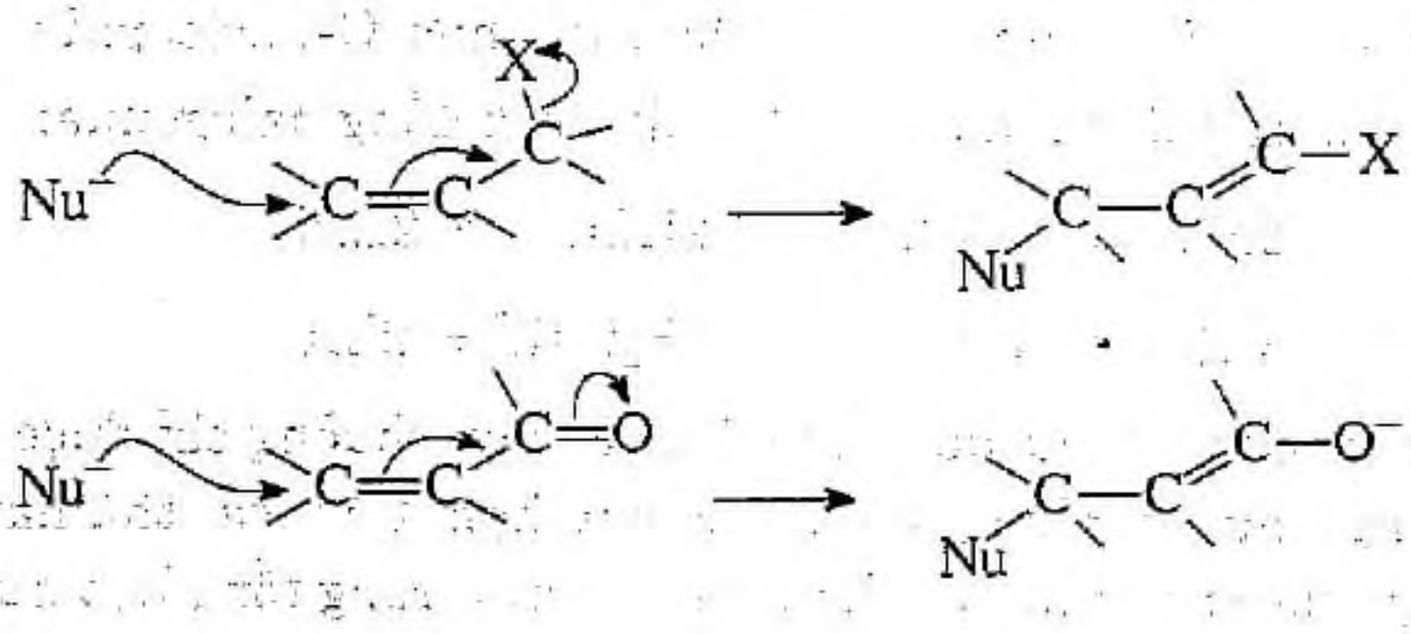
Có thể nói đây là chìa khoá của các quá trình tổng hợp quan trọng như các phản ứng Mannich và Vilsmeier – Haak – Arnol.

Nhóm nitrin (–C≡N) cũng được xem như là C-electrophin, mà sự cộng hợp nucleophin vào chúng dẫn tới sự tạo thành các anion imin. Nhưng bản thân nhóm imin tự do lại kém bền và dễ bị thuỷ phân thành nhóm cacbonyl.



d. Các anken electrophin

Nói chung, các anken là tác nhân nucleophin và chúng thường phản ứng với phần tử electrophin. Nhưng nếu nguyên tử cacbon ở đầu nối đôi là electrophin thì sự tấn công của nucleophin có thể xảy ra chẳng những ở trên cacbon electrophin đó mà còn cả ở đầu cuối và ngược lại của liên kết đôi. Thí dụ:

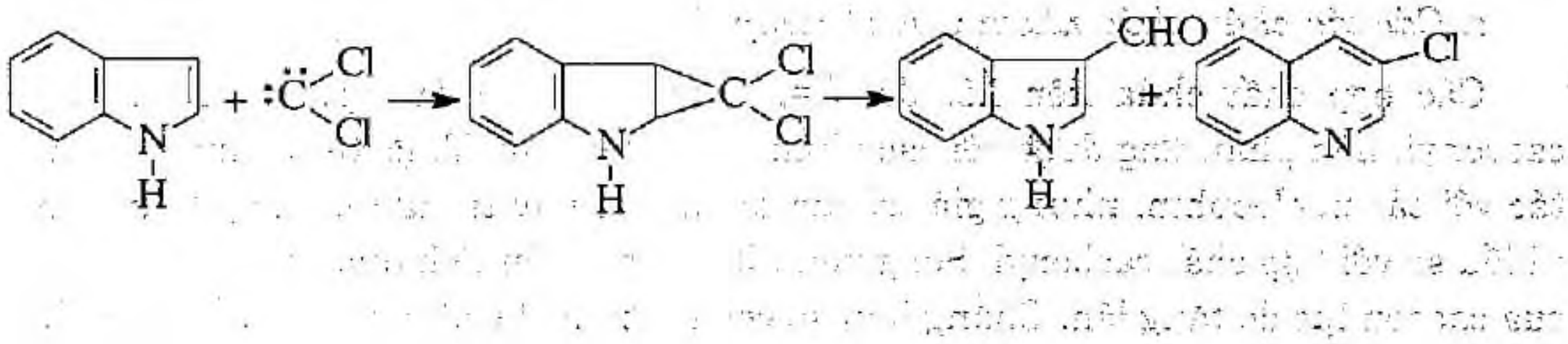


e. Các cacben

Cacben là các phần tử "thiếu hụt" electron nhưng trung tính kiểu $Y-\ddot{C}-X$ cũng là các tác nhân electrophin mạnh, đặc biệt trong các phản ứng với anken hay aren giàu electron. Thí dụ:

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com



2.1.4. Các phần tử cacbon nucleophin

Các phần tử C-nucleophin có thể là các cacbanion thực sự hoặc các phân tử do tính đặc biệt của mình sẽ là nguồn tạo ra cacbanion hay các phần tử cùng loại.

a. Hợp chất cơ-magie và các tác nhân cơ-kim khác

* Hợp chất cơ-magie (hay còn gọi là thuốc thử Grignard) thường được kí hiệu là RMgX, trong đó R là ankyl hoặc aryl và X là halogen. Cấu tạo của chúng được coi như ở dạng phân cực $R^{\delta-}MgX^{\delta+}$ hay thậm chí ở dạng ion ($R^- \overset{+}{M}gX$). Vì vậy, chúng được coi như một cacbanion, tức là phần tử C-nucleophin, và được kí hiệu bằng xinton R^-.

Nhược điểm của thuốc thử Grignard là ở chỗ chúng có tính bazơ mạnh nên dễ bị phân huỷ ngay cả bởi các axit protonic yếu như H_2O, ancol và amin.

$$RMgX + HY \rightarrow RH + YMgX$$

(Ở đây Y = OH, OR', NHR', NR_2,...)

* Các tác nhân cơ-kẽm (R_2Zn) được ứng dụng ít hơn vì khả năng phản ứng của chúng thấp hơn hợp chất cơ-magie và sự điều chế chúng khó khăn hơn nhiều.

* Các điankyl catmi (R_2Cd), thường nhận được từ hợp chất cơ-magie và $CdCl_2$, cũng có khả năng phản ứng kém hơn thuốc thử Grignard. Nhưng do chúng có tính chọn lọc cao nên cũng được sử dụng trong một số trường hợp.

* Các ankyl - và aryl lithi (RLi hay ArLi) cũng là nguồn tạo ra cacbanion (R^-) và có khả năng phản ứng cao hơn hợp chất cơ-magie.

* Các hợp chất cơ-đồng cũng là các phân tử chứa C-nucleophin. Được biết có hai loại cơ-đồng, mà đều có thể nhận được từ cơ-lithi với đồng halogenua:

$$2RLi + Cu_2X_2 \rightarrow 2RCu + 2LiX$$

$$4RLi + Cu_2I_2 \rightarrow 2R_2CuLi + 2LiI$$

Loại trên khó tan trong các dung môi hữu cơ nên thường chỉ được ứng dụng khi tạo phức với các ligăng như triankyl photphin chẳng hạn. Còn loại thứ hai dễ tan trong ete nên được sử dụng trực tiếp như tác nhân nucleophin trong tổng hợp hữu cơ.

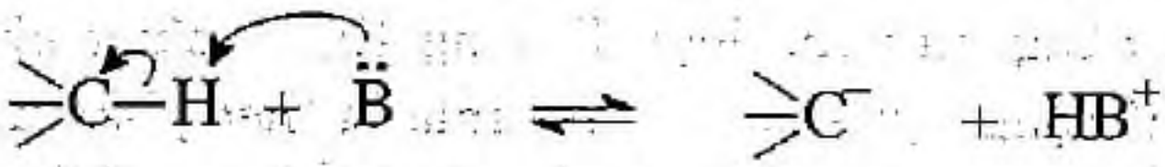
b. Các cacbanion ổn định

Đa số cacbanion ổn định được tạo ra bởi sự dị li các liên kết:

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

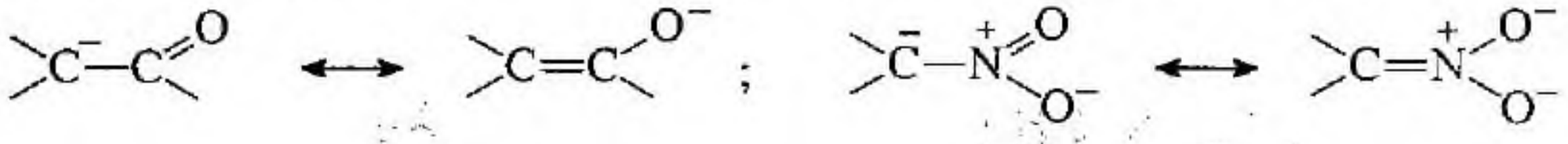
Thông thường liên kết C-H khá bền vững, khó có thể tự phân li như trên. Vì vậy, để tăng tốc sự dị li người ta thường phải sử dụng bazơ.



Các phản ứng này là thuận nghịch, vì để đeproton hoá hoàn toàn cần phải sử dụng các bazơ ($\ddot{B}$ hay B^-) có độ mạnh lớn hơn độ bazơ của cacbanion tạo thành. Hơn nữa, lượng bazơ cần sử dụng cũng phải tương đương với lượng chất tạo cacbanion theo tỉ lệ phân tử gam.

Yếu tố cấu trúc giữ vai trò rất quan trọng đối với sự làm tăng tính axit của liên kết $\geq$C-H và làm ổn định cacbanion tạo thành. Có thể mô tả tóm tắt các yếu tố đó như sau:

– Trung tâm anion nằm ở bên cạnh các nhóm thế hút electron (CN, NO_2, SO_2,...). Khi đó sự ổn định cacbanion được quyết định bởi sự mất định xứ điện tích âm. Thí dụ:



Độ mạnh ảnh hưởng ổn định hoá của các nhóm loại này được sắp xếp theo thứ tự sau đây:

$$NO_2 > CO > SO_2 \approx CN$$

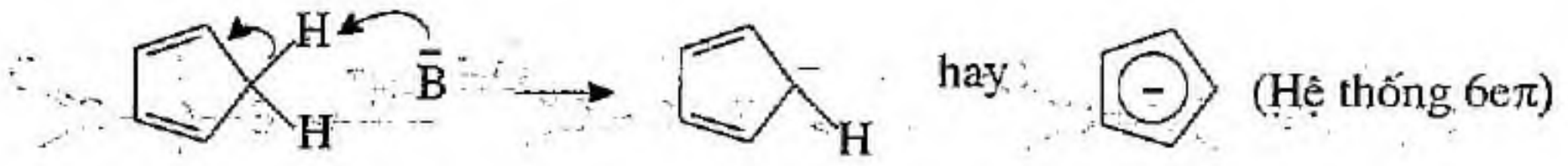
Riêng với nhóm cacbonyl thì: anđehit > xeton > este.

– Khi trung tâm anion nằm giữa các nhóm có hiệu ứng cảm ứng âm (–I) thì cũng xảy ra sự ổn định hoá cacbanion, mặc dù về mức độ nhỏ hơn trường hợp trên.

– Khi trung tâm anion xuất hiện ở nguyên tử cacbon của liên kết ba (như ankin-1 chẳng hạn) thì cacbanion tạo thành cũng được ổn định. Các hợp chất loại này tuy mang tính axit yếu, nhưng vẫn dễ dàng bị đeproton hoá bởi chính cacbanion ankyl (như thuốc thử Grignard) hay ion amit:

$$R'-C\equiv C-H + \bar{N}H_2 \longrightarrow R'-C\equiv C^- + NH_3$$

– Cacbanion được ổn định hơn nếu cặp electron tự do quyết định điện tích âm (tức là quyết định tính nucleophin) trở thành một phần cuả hệ thơm. Thí dụ:



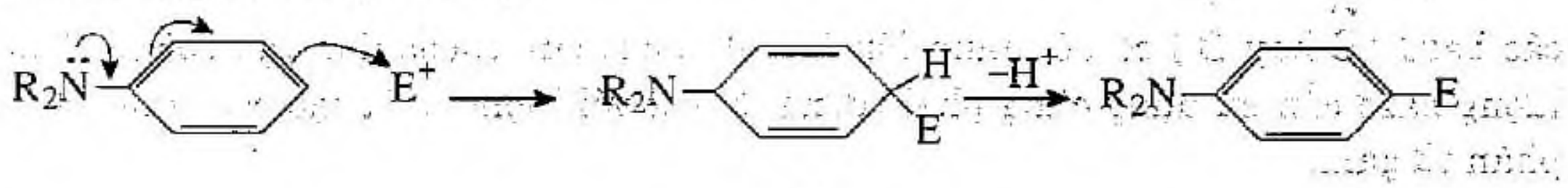
Trong trường hợp một và hai ở trên nếu trung tâm anion nằm giữa hai nhóm hút electron thì sẽ được ổn định tốt hơn so với khi chỉ có một nhóm hút electron bên cạnh.

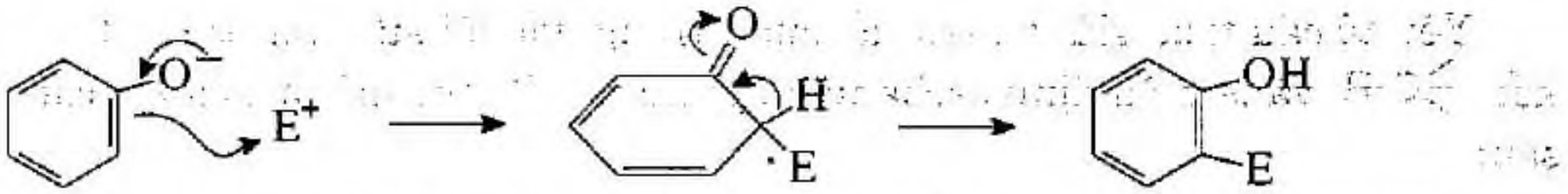
http://issuu.com/daykemquynhon

c. Các anken, aren và heteroaren (dị vòng thơm)

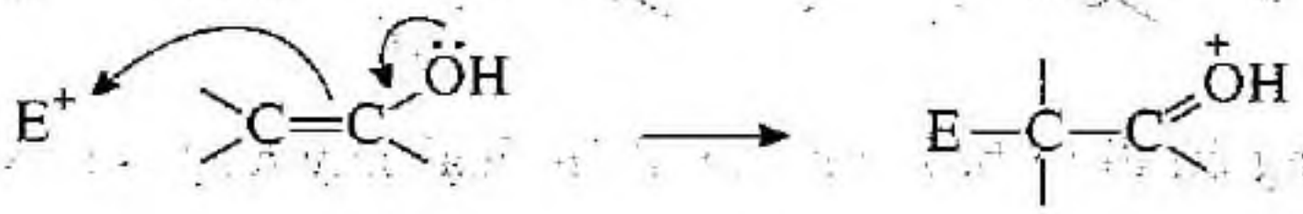
Như đã biết, các anken có thể tương tác với các tác nhân electrophin theo loại phản ứng cộng. Các aren, cũng như các loại dị vòng thơm, cũng phản ứng với tác nhân electrophin theo cơ chế cộng hợp - tách loại, nghĩa là theo phản ứng thế electrophin. Từ đó có thể xem các anken, aren và dị vòng thơm như là các phần tử C-nucleophin (các hệ giàu electron).

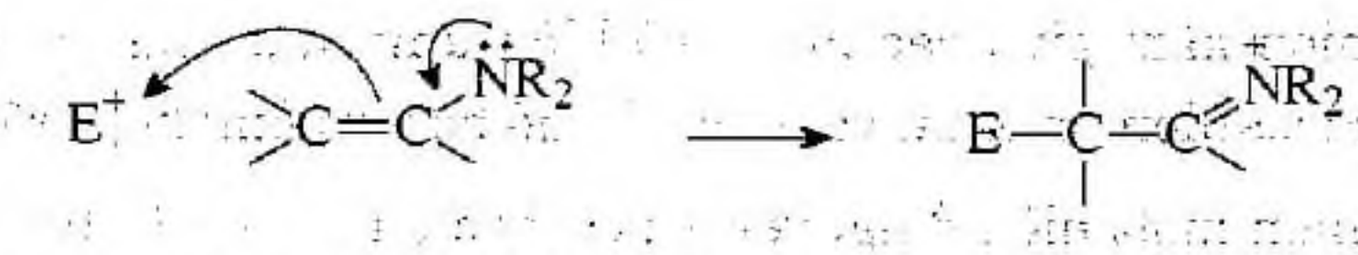
Đối với các aren khi trong phân tử có chứa nhóm đẩy electron thì chúng sẽ làm tăng khả năng phản ứng. Thí dụ:





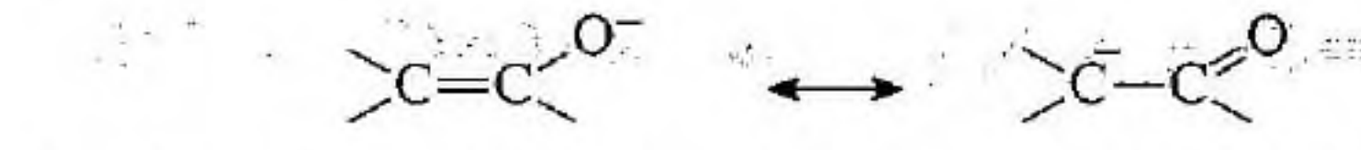
Nhóm đẩy electron cũng gây ra ảnh hưởng tương tự đối với các anken đơn giản. Chẳng hạn, các enol, ion enolat và các enamin tương tác với tác nhân electrophin theo cách sau:



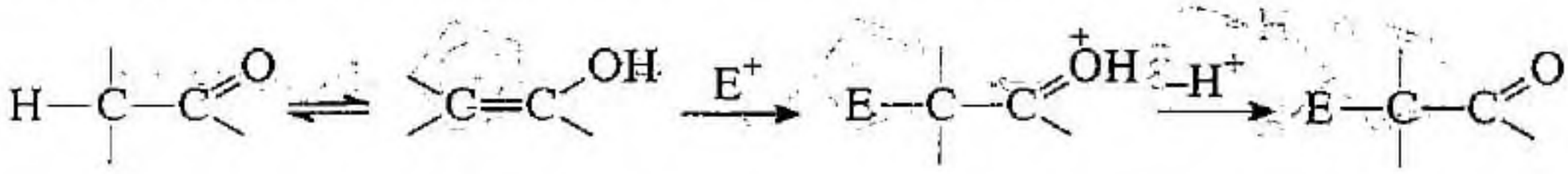


Các phản ứng này có ý nghĩa lớn và sẽ được xem xét kĩ hơn ở các phần sau.

Ở đây cần lưu ý rằng các enolat thực chất là một dạng cấu trúc giới hạn khác của một cacbanion vì:



Các enol thực chất cũng chỉ là dạng tautome của hợp chất cacbonyl tương ứng, vì vậy phản ứng của chúng ở trên có thể được viết như sau:



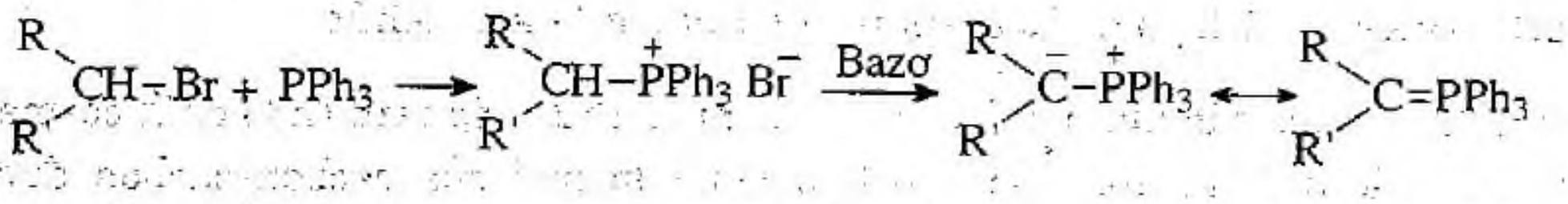
Như vậy, nếu hợp chất cacbonyl có khả năng enol hoá thì có thể phản ứng như các nucleophin ngay cả khi vắng mặt bazơ.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

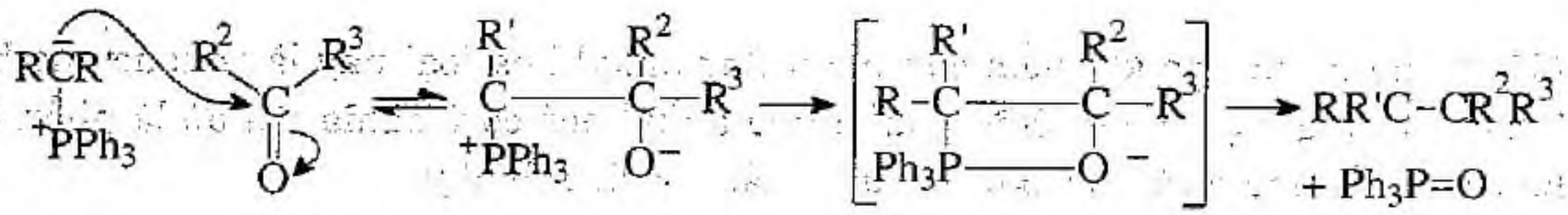
d. Các cacbanion được ổn định bởi nguyên tử photpho và lưu huỳnh ở bên cạnh.

Như đã biết, các cacbanion cũng được tạo thành khi deproton hoá muối ankyltriphenylphotphoni:



Trong sản phẩm của phản ứng điện tích âm ở nguyên tử cacbon được bù trừ bởi điện tích dương trên nguyên tử photpho bên cạnh. Nói cách khác, ở đây độ ổn định ilit (là các ion lưỡng cực) được thực hiện bởi photpho.

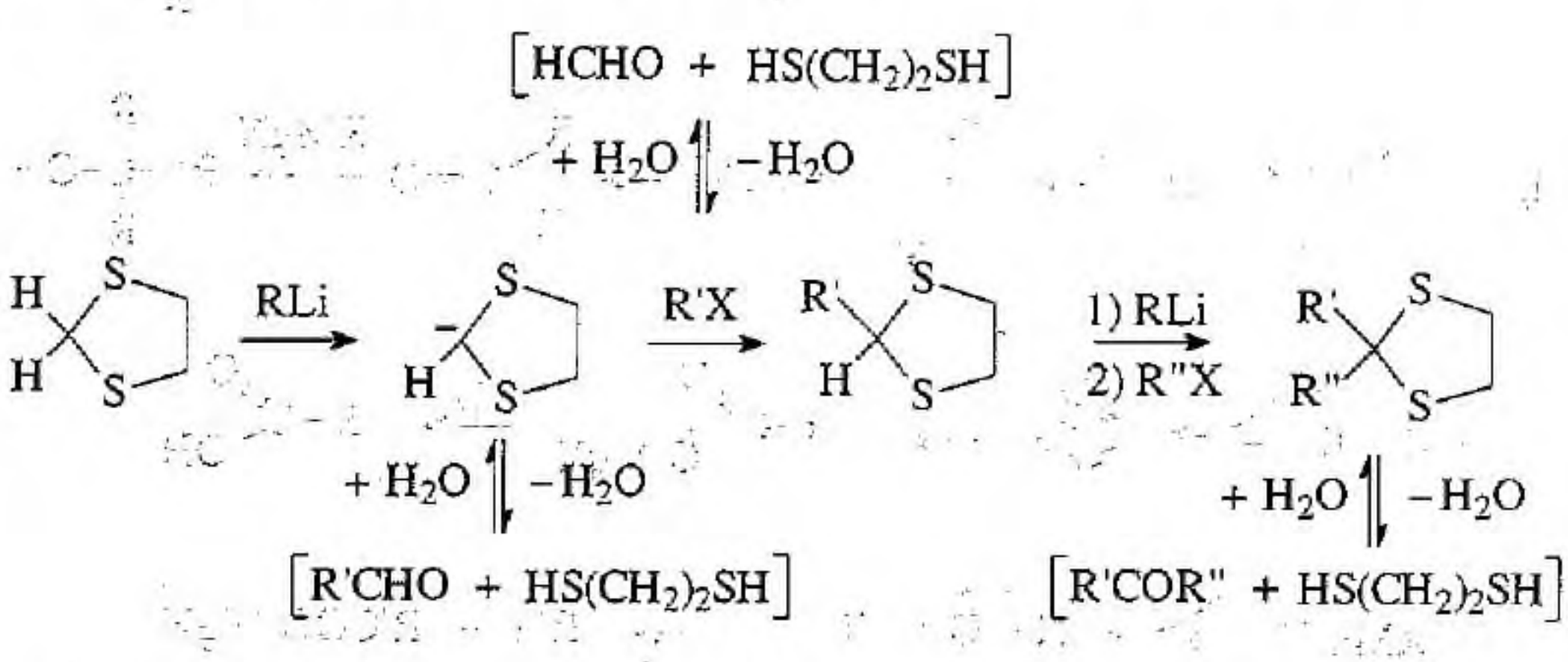
Như vậy, ilit được coi là tác nhân nucleophin. Chúng có thể được ankyl hoá, axyl hoá trên cacbanion khi tương tác với các tác nhân tương ứng. Chẳng hạn, phản ứng ilit với các anđehit và xeton (phản ứng Vittig) để tạo thành anken và triphenyl photphin oxit:



Độ mạnh của phản ứng, bazơ được sử dụng trong phản ứng và các yếu tố lập thể có ảnh hưởng khá quyết định đối với đặc trưng sản phẩm của phản ứng.

Các hợp chất 1,3-đithian và dẫn xuất 2-ankyl của chúng cũng là nguồn tạo ra cacbanion và được ứng dụng rộng rãi trong tổng hợp hữu cơ. Cacbanion loại này được ổn định nhờ nguyên tử lưu huỳnh hoá trị II bên cạnh. Mặc dù 1,3-đithian là axit yếu (pKa = 31) nhưng nó có thể được chuyển toàn lượng thành cacbanion nhờ tác dụng của bazơ mạnh, như C_4H_9Li chẳng hạn.

Trong số các phản ứng của cacbanion loại này thì mono - hay điankyl hoá có ý nghĩa lớn nhất. Các giai đoạn của quá trình được thể hiện ở sơ đồ sau:



Giá trị của phản ứng này là ở chỗ các 1,3-đithian này (cũng là các đithioaxetal hay đithioxetal) được ankyl hoá rồi sau đó tiếp tục bị thuỷ phân, để một lần nữa, lại chuyển thành hợp chất cacbonyl. Rõ ràng đây là một trong những phương pháp tổng hợp anđehit và xeton.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

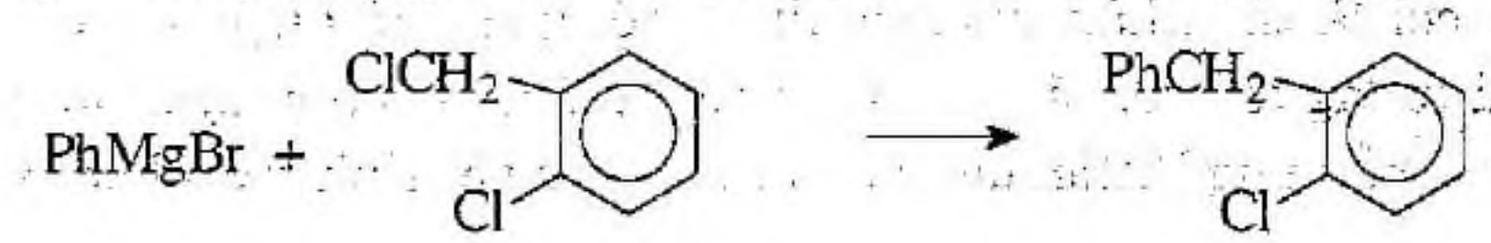
2.2. PHƯƠNG PHÁP TẠO LIÊN KẾT CACBON – CACBON QUA PHẢN ỨNG ANKYL HOÁ

2.2.1. Ankyl hoá hợp chất cơ-magie và các cơ - kim khác

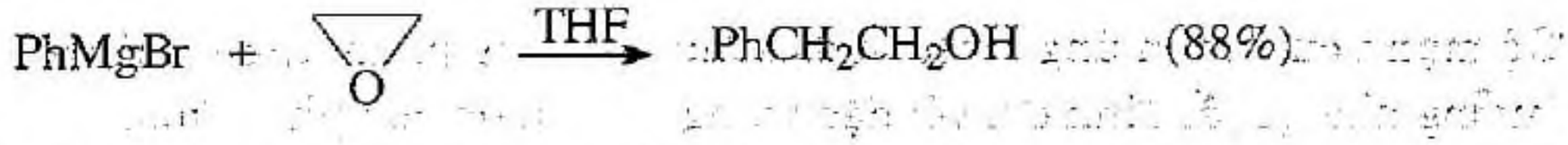
a. Phản ứng của tác nhân ankyl hoá với thuốc thử Grignard (hợp chất cơ-magie) dễ dàng tạo ra các ankan, mà trong đó liên kết đơn mới của cacbon-cacbon được hình thành:

$$XMgR + R'X \rightarrow R - R' + MgXY$$

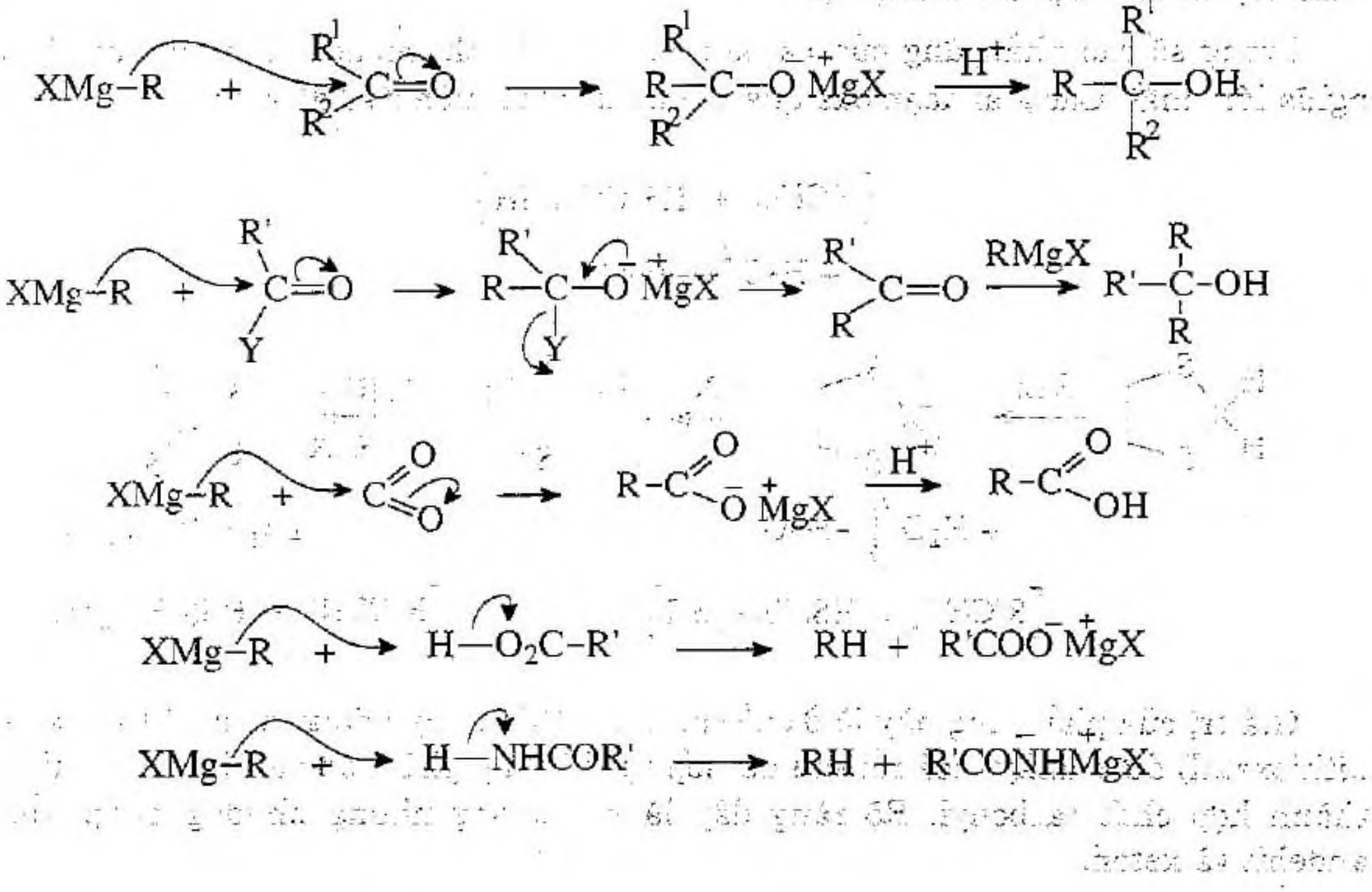
Thí dụ: $CH_3(CH_2)_{11}MgI + CH_3(CH_2)_{11}I \rightarrow CH_3(CH_2)_{22}CH_3$ (63%)



Một trong những nhược điểm của phản ứng ankyl hoá loại nầy là thường cho hiệu suất thấp. Nhưng một trong những phản ứng ankyl hoá có ý nghĩa lớn đó là phản ứng của hợp chất cơ-magie với các oxiran (tức là các epoxit), thí dụ:

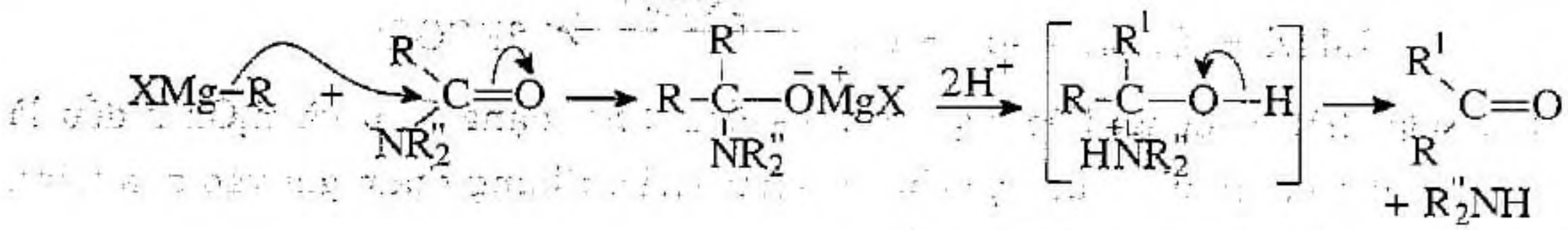


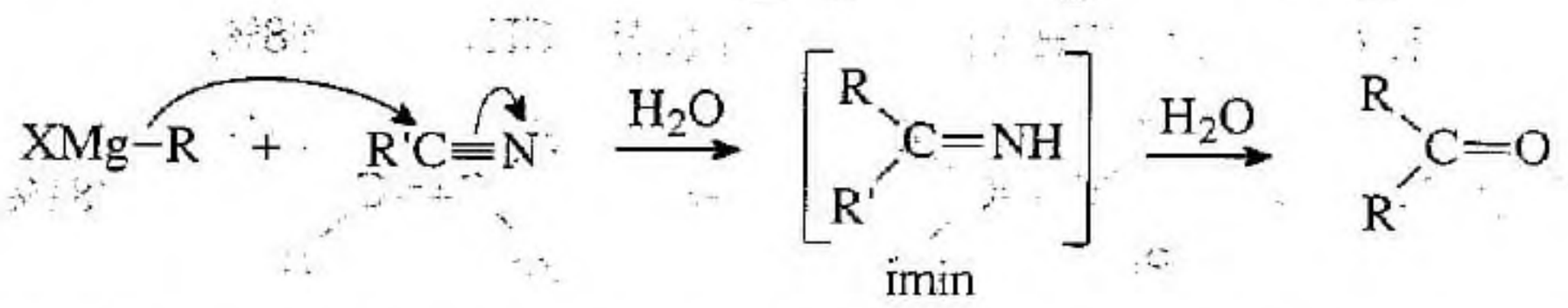
Ngoài ra, hợp chất cơ-magie với tính chất là nguồn tạo ra cacbanion, cũng phản ứng được với hợp chất cacbonyl để tạo ra ancol, với CO_2 tạo ra axit cacboxylic, với amin, azometin và nitrin để tạo ra các hợp chất mới, mà về hình thức như là ankyl hoá cacbanion của hợp chất cơ-magie ban đầu:



http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com





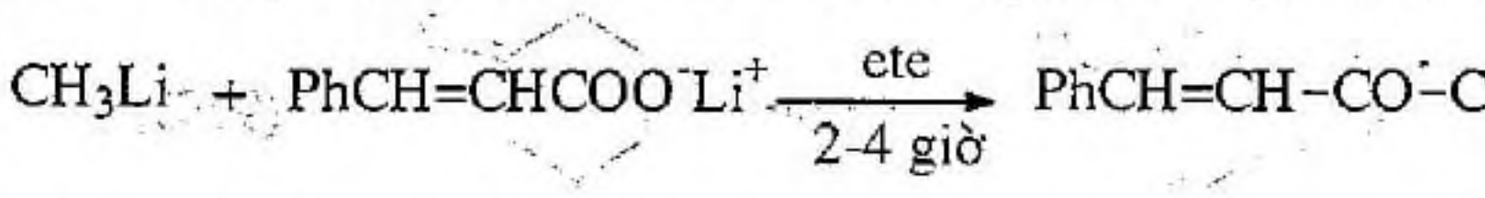
imin

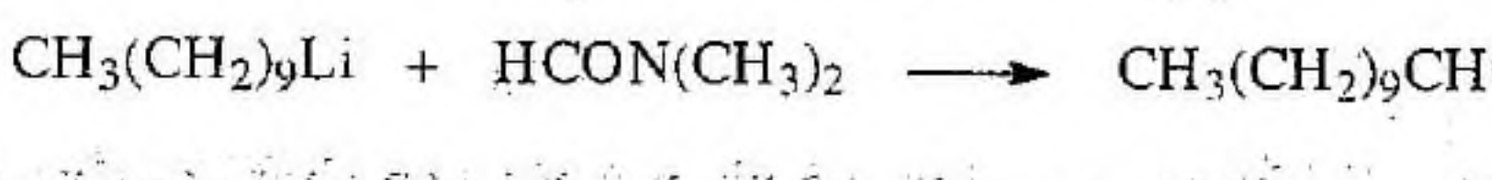
b. Cơ-lithi thường nhận được bằng phản ứng của lithi kim loại với dẫn xuất halogen bằng sự trao đổi của dẫn xuất halogen với ankyl lithi:

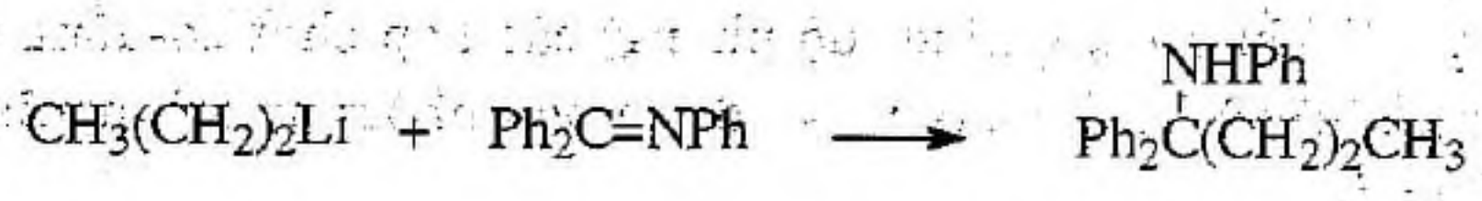
$$RBr + 2Li \rightarrow RLi + LiBr$$

$$RBr + R'Li \rightarrow RLi + R'Br$$

Các hợp chất cơ-lithi có tính nucleophin mạnh hơn thuốc thử Grignard tương ứng. Chúng có thể tương tác với các nhóm C- electrophin để tạo ra liên kết C-C mới. Thí dụ:

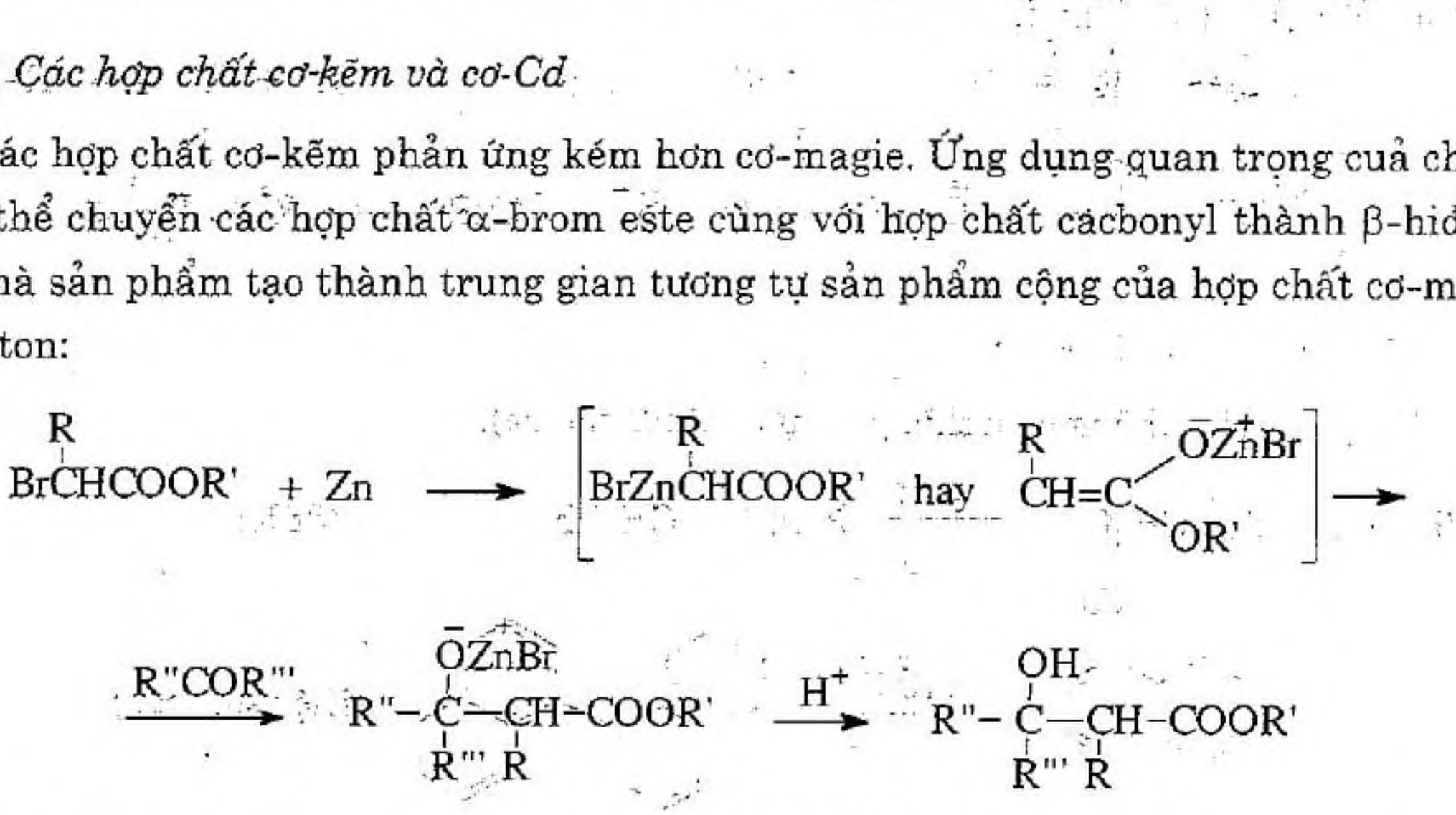






c. Các hợp chất cơ-kẽm và cơ-Cd

Các hợp chất cơ-kẽm phản ứng kém hơn cơ-magie. Ứng dụng quan trọng cuả chúng là có thể chuyển các hợp chất α-brom este cùng với hợp chất cacbonyl thành β-hiđroxi este mà sản phẩm tạo thành trung gian tương tự sản phẩm cộng của hợp chất cơ-magie với xeton:



Hợp chất cơ-Cd được ứng dụng chủ yếu để chuyển hoá các axyl clorua thành xeton:

http://issuu.com/daykemquynhon

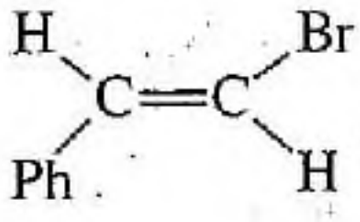
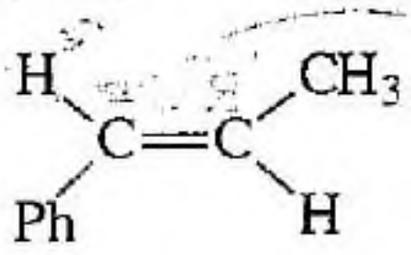
www.hoahocmoingay.com

$$2RMgX + CdCl_2 \longrightarrow R_2Cd \xrightarrow{2R'COCl} 2RCOR'$$

d. Các hợp chất cơ-đồng: Các hợp chất cơ-đồng ở hai dạng RCu và R_2CuLi đều là các tác nhân nucleophin như các hợp chất cơ-kim khác. Chúng tham gia vào quá trình tổng hợp hữu cơ với những ưu thế sau đây:

– Tách halogen đặc biệt dễ dàng, ngay cả khi halogen nằm ở vị trí 'bị động" đối với các nucleophin. Thí dụ:

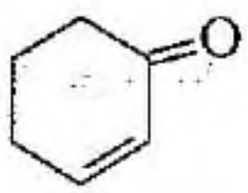
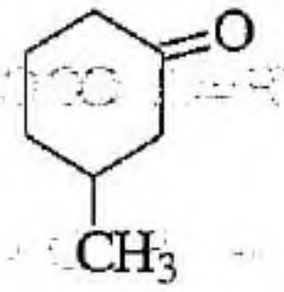
$$CH_3Cu + CH_3(CH_2)_9I \longrightarrow CH_3(CH_2)_9CH_3 \qquad (68\%)$$

$(CH_3)_2CuLi$ +   (81%)

– Dễ dàng thay thế halogen trong các axylhalogenua (ngay cả ở nhiệt độ rất thấp -78^0C):

$$(CH_3)_2CuLi + CH_3(CH_2)_4CO(CH_2)_4COCl \xrightarrow[15']{-78^oC} CH_3(CH_2)_4CO(CH_2)_4CO{-}CH_3$$

– Các điankyl đồng lithi có khả năng cộng hợp vào nối đôi trong khi bảo vệ nhóm cacbonyl trong các hợp chất cacbonyl α, β-không no:

$(CH_3)_2CuLi$ +   (97%)

– Khi đun nóng (đôi khi ở ngay nhiệt độ phòng) các hợp chất cơ-đồng (I) bị oxi hoá (kể cả bởi oxi không khí) và lúc đó xảy ra sự đime hoá nhóm ankyl, nghĩa là cũng tạo thành liên kết C–C mới:

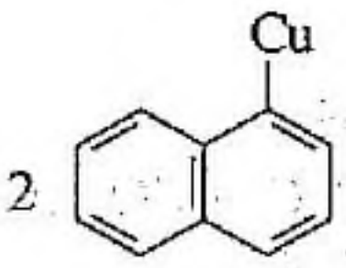
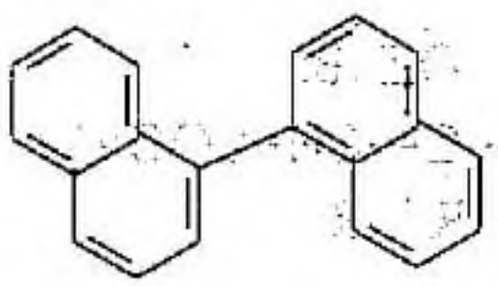
$$RCu \rightleftharpoons R^- + Cu^+ \longrightarrow R^\bullet + Cu^\circ ; \qquad R^\bullet + R^\bullet \longrightarrow R{-}R$$

$$R_2^{\overset{I}{}}Cu^- \xrightarrow{[O]} R{-}\overset{II}{Cu}{-}R \rightleftharpoons R^- + {}^+CuR \longrightarrow R^\bullet + R{-}\overset{I}{Cu} ;$$

$$R^\bullet + R^\bullet \longrightarrow R{-}R$$

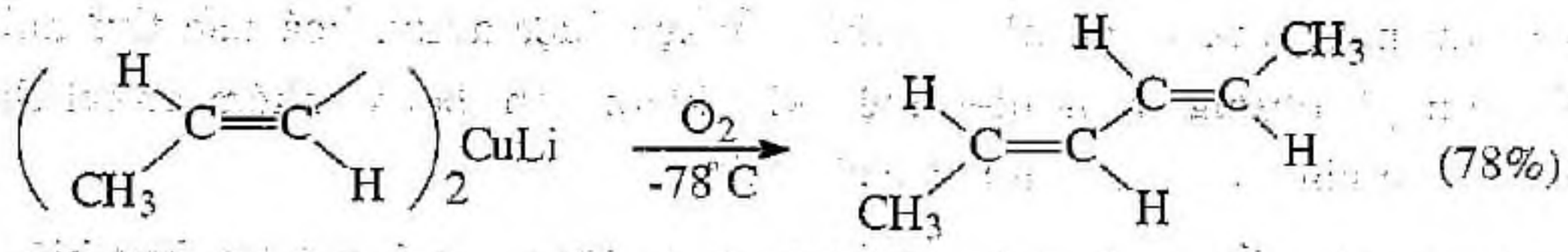
(*Chú ý*: Ở đây không có nghĩa gốc tự do được tạo ra).

Thí dụ: $2PhCH_2Cu \xrightarrow{20^oC} PhCH_2CH_2Ph \qquad (88\%)$

  (Hiệu suất cao)

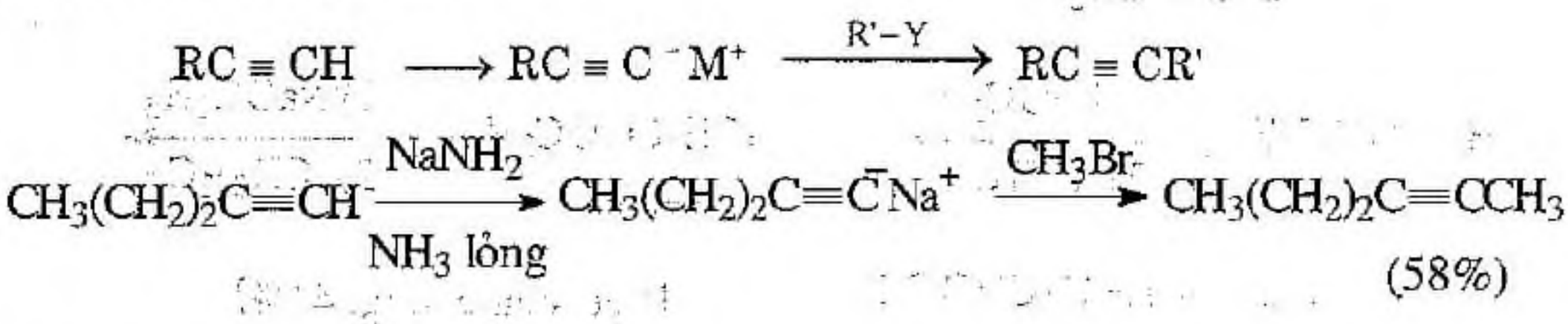
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com



2.2.2. Ankyl hoá các nucleophin được tạo ra từ các ankyl-1

Các ankyl-1 là các axit yếu, nhưng khi tác dụng với các bazơ mạnh, có thể tạo ra cacbanion tương ứng. Các nucleophin loại này tuy yếu hơn hợp chất cơ-lithi hay cơ-magie nhưng vẫn có thể tương tác được với một loạt tác nhân electrophin cũng như được ankyl hoá, chẳng hạn:



2.2.3. Ankyl hoá cacbanion được ổn định bởi hai hay một nhóm hút electron bên cạnh

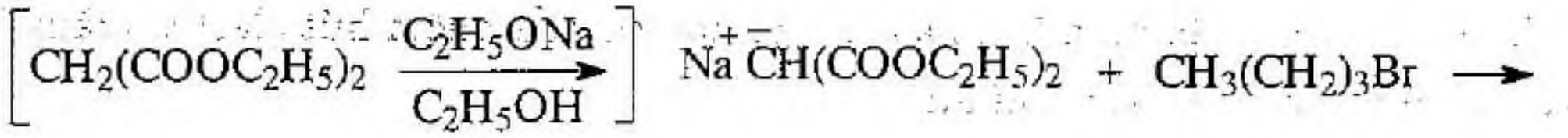
a. Ankyl hoá cacbanion được ổn định bởi hai nhóm hút electron bên cạnh

Như đã biết, các phân tử mà trong đó nhóm $-CH_2-$ hay $-CHR-$ nằm giữa hai nhóm hút electron thường dễ dàng được đeproton hoá dưới tác dụng của bazơ để chuyển thành cacbanion ổn định, nhờ làm mất định xứ của điện tích âm.

(Ở đây X và Y thường là $-COR'$, $-COOR'$. $-CN$, $-NO_2$,...).

Trong chừng mực nhất định, nhiều khi ngay cả các bazơ hữu cơ, như piperiđin chẳng hạn, cũng có khả năng đeproton hoá các loại hợp chất trên:

Các cacbanion tạo thành dễ dàng được ankyl hóa khi tác dụng với các tác nhân ankyl hoá thông thường:



http://issuu.com/daykemquynhon

Sản phẩm monoankyl hoá này có thể tiếp tục được ankyl hoá nấc thứ hai thành dẫn xuất diankyl, nhưng trong điều kiện khó khăn hơn (bởi vì nhóm ankyl thứ nhất đẩy electron làm giảm độ axit của hidro còn lại).

Cần chú ý rằng nếu hai nhóm ankyl như nhau thì phản ứng được thực hiện không cần tách ra sản phẩm trung gian. Còn nếu hai nhóm ankyl khác nhau thì sự diankyl hoá phải thực hiện theo từng giai đoạn, trong đó nhóm ankyl nào nhỏ hơn về kích thước được đưa vào trước hoặc nhóm ankyl nào có hiệu ứng cảm ứng dương (+I) nhỏ hơn sẽ được đưa vào trước.

$$CH_2(CN)_2 \xrightarrow[2)\ 2PhCH_2Br]{1)\ NaH} (PhCH_2)_2C(CN)_2 \qquad (75\%)$$

$$CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[2)\ C_2H_5Br]{1)\ NaOC_2H_5} C_2H_5CH(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[2)\ (CH_3)_2CHI]{1)\ NaOC_2H_5}$$

$$(90\%)$$

$$\longrightarrow (CH_3)_2CH-\underset{C_2H_5}{\overset{|}{C}}(COOC_2H_5)_2 \qquad \text{(Hiệu suất chung: 41\%)}$$

$$(45\%)$$

Ở đây, nếu tác nhân ankyl hoá là ankyl halogenua và cacbanion ở dạng muối natri trong dung môi ancol thì quá trình C-ankyl hoá chiếm ưu thế.

Các sản phẩm mono- và diankyl hoá cacbanion loại này khi đecacboxyl hoá sẽ cho ta axit cacboxylic hoặc xeton.

$$CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[2)\ 2RX]{1)\ NaOC_2H_5} R_2C(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[OH^-]{H_2O} R_2C(COOH)_2 \xrightarrow{-CO_2} R_2CHCOOH$$

$$CH_3COCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[\substack{2)\ 2RX\\ 3)\ H_2O/OH^-}]{1)\ NaOC_2H_5} CH_3COCHRCOOH \xrightarrow{-CO_2} CH_3COCH_2R$$

Như vậy, có thể thay thế halogen trong ankyl halogenua bằng nhóm $-CH_2COOH$ hay $-CH_2COR$.

b. Ankyl hoá cacbanion được ổn định bởi một nhóm hút electron bên cạnh

Các hợp chất loại RCH_2X hay R_2CHX (ở đây X là nhóm thế hút electron) là các axit yếu hơn nhiều so với loại trên. Vì vậy, để chuyển chúng thành cacbanion thì phải sử dụng các bazơ rất mạnh như các amiđua của kim loại kiềm chẳng hạn.

Khi ankyl hoá cacbanion loại này thì tốt hơn cả nếu nhóm hút electron làm ổn định cacbanion là nitrin hay este. Thí dụ:

$$CH_3CN + 3\,CH_3(CH_2)_3Br \xrightarrow[\text{Toluen nóng}]{3\ NaNH_2} (CH_3CH_2CH_2CH_2)_3C-CN \quad (84\%)$$

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

$$CH_3CH_2CH_2COOCH_3 \xrightarrow[2)\ C_2H_5I]{1)\ Li^+\bar{N}[CH(CH_3)_2]_2/THF} (CH_3CH_2)_2CHCOOCH_3 \quad (96\%)$$

Nếu nhóm hút electron làm ổn định cacbanion là anđehit hay xeton thì tình hình trở nên cực kì phức tạp, vì khi đó anđehit có khả năng bị ngưng tụ trong sự có mặt bazơ. Ngoài ra, một vài xeton không đối xứng còn có thể cho ra hai cacbanion khác nhau, và do đó, tạo ra hỗn hợp các sản phẩm ankyl hoá.

2.2.4. Ankyl hoá hiđrocacbon thơm và paraphin

a. Ankyl hoá hiđrocacbon thơm

Ankyl hoá hiđrocacbon thơm được thực hiện theo phản ứng Friedel - Crafts, nghĩa là bằng tác dụng của ankyl halogenua với hiđrocacbon thơm trong sự có mặt của xúc tác và dung môi thích hợp. Thí dụ:

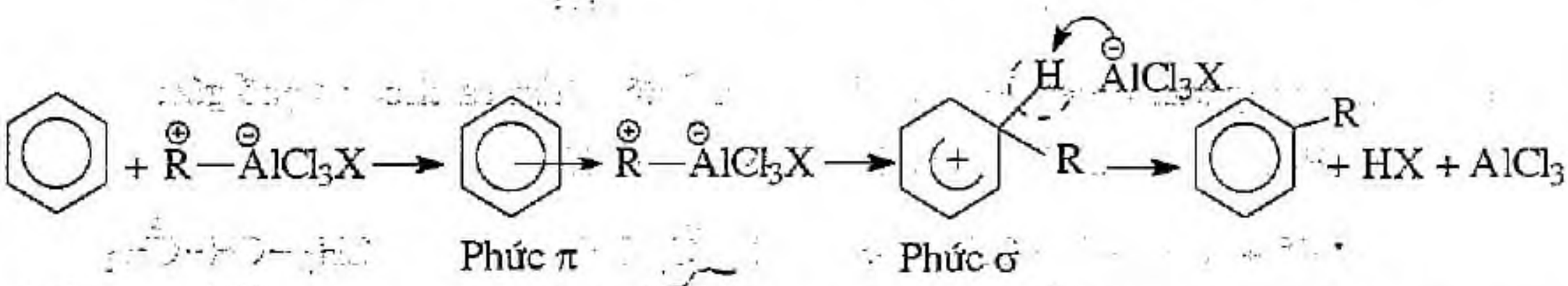
$$C_6H_6 + C_2H_5Br \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5C_2H_5 + HBr$$

Xúc tác của phản ứng thường dùng là các axit Liuyt hoặc protonic như: $AlCl_3$, BF_3, $FeCl_3$, $ZnCl_2$, $SnCl_4$, HF, H_2SO_4, $ClSO_3H$, H_3PO_4, P.P.A.,... và ngay cả các loại zeolit khác nhau.

Với các hiđrocacbon thơm ở dạng chất lỏng thì thường được dùng dư để vừa là chất phản ứng vừa làm dung môi. Nhưng nếu hiđrocacbon thơm là chất rắn thì cần phải có dung môi, mà thường là $C_6H_5NO_2$, CS_2,...

Phản ứng diễn ra theo cơ chế thế electrophin nói chung. Thí dụ:

$$R{-}X + AlCl_3 \longrightarrow \overset{\delta+}{R}{-}\overset{\delta-}{X}\cdots AlCl_3 \longrightarrow \overset{\oplus}{R}{-}\overset{\ominus}{A}lCl_3X$$



Nhược điểm của phản ứng này là thường không dừng lại ở sản phẩm monoankyl thế, thường gây ra sự đồng phân hoá mạch ankyl nếu như nó có nhiều hơn hay bằng ba nguyên tử cacbon, cũng như xảy ra sự đồng phân hoá vị trí hoặc phân bố lại nhóm ankyl trong vòng thơm.

Trong thực tế công nghiệp người ta thường dùng olephin làm tác nhân ankyl hoá. Thí dụ:

$$C_6H_6 + CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5CH(CH_3)_2$$

Ở đây HCl được tạo ra chút ít lúc đầu do $AlCl_3$ bị phân huỷ lập tức cộng hợp vào nối đôi của anken, rồi tiếp theo dẫn xuất halogen sinh ra lại đi vào phản ứng như cơ chế đã trình bày ở trên. Chính vì vậy mà đôi khi người ta bổ sung vào phản ứng một ít nước hay đicloetan ($ClCH_2CH_2Cl$).

http://issuu.com/daykemquynhon

Để ankyl hoá hiđrocacbon thơm cũng có thể dùng ancol làm tác nhân ankyl hóa. Trước đây phản ứng thường chỉ thực hiện được với các hiđrocacbon thơm có khả năng phản ứng cao, như phenol chẳng hạn, và phải sử dụng xúc tác có tính hút nước mạnh như H_2SO_4, H_3PO_4, P.P.A.,... Ngày nay, người ta đã tạo ra nhiều loại zeolit mới, có khả năng làm xúc tác rất tốt cho phản ứng ankyl hoá benzen, cũng như các hiđrocacbon thơm khác, bằng ancol tương ứng.

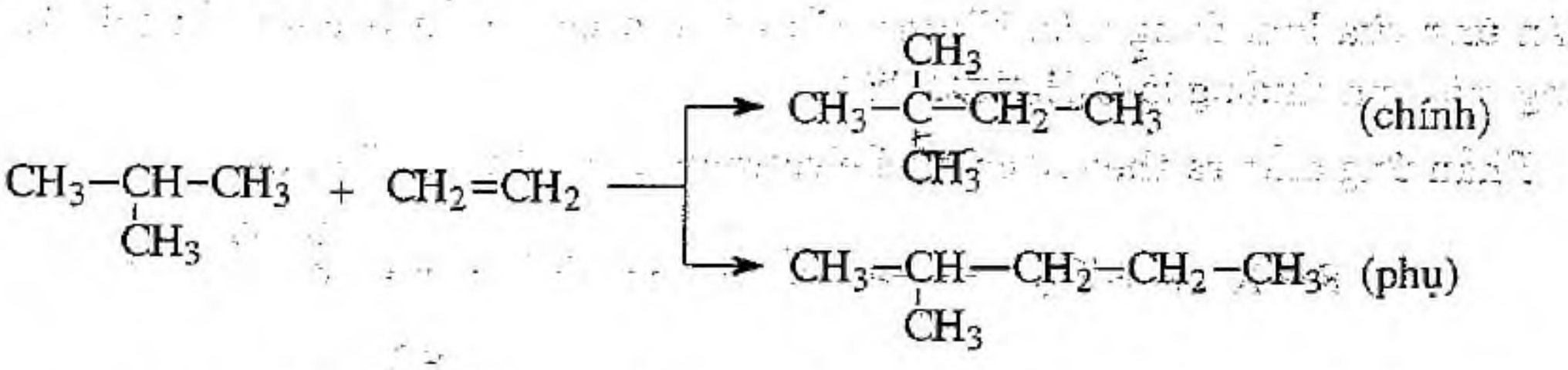
Ngoài ra, để có sản phẩm monoankyl thế, đôi khi người ta phải đi bằng con đường vòng nhưng cũng rất thuận tiện là qua bước axyl hoá hiđrocacbon thơm rồi khử hoá tiếp theo. Thí dụ:

$$C_6H_6 + CH_3COCl \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5COCH_3 \xrightarrow{[H]} C_6H_5C_2H_5$$

b. Ankyl hoá paraphin

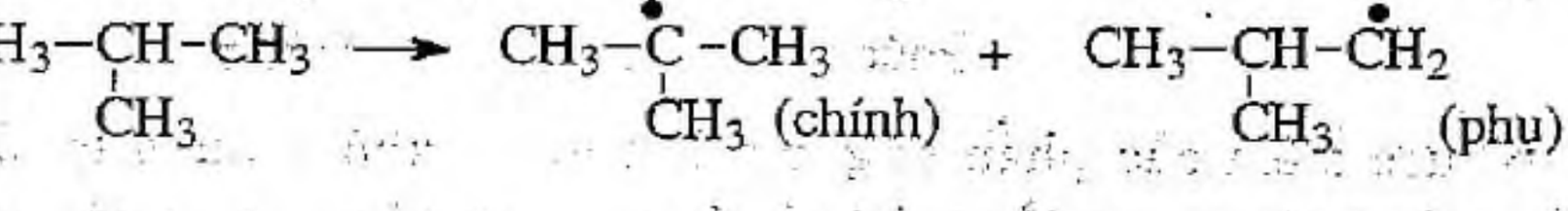
Trong công nghiệp các paraphin thường được ankyl hoá bằng olephin trong điều kiện nhiệt độ và áp suất cao (ankyl hoá nhiệt) hoặc trong sự có mặt của xúc tác (ankyl hoá xúc tác)

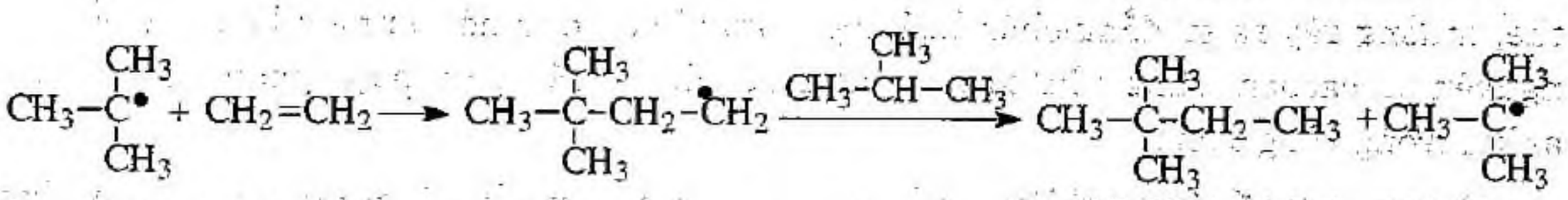
– *Ankyl hoá nhiệt.* Thông thường ankyl hoá các isoparaphin bằng olephin để nhận được các hợp phần nhiên liệu môtô. Thí dụ: Phản ứng của isobutan với etilen ở 500°C và áp suất 15–35 MPa để tạo ra 2,2-đimetylbutan (hay neohexan) (sản phẩm chính) và 2-metylpentan (sản phẩm phụ).

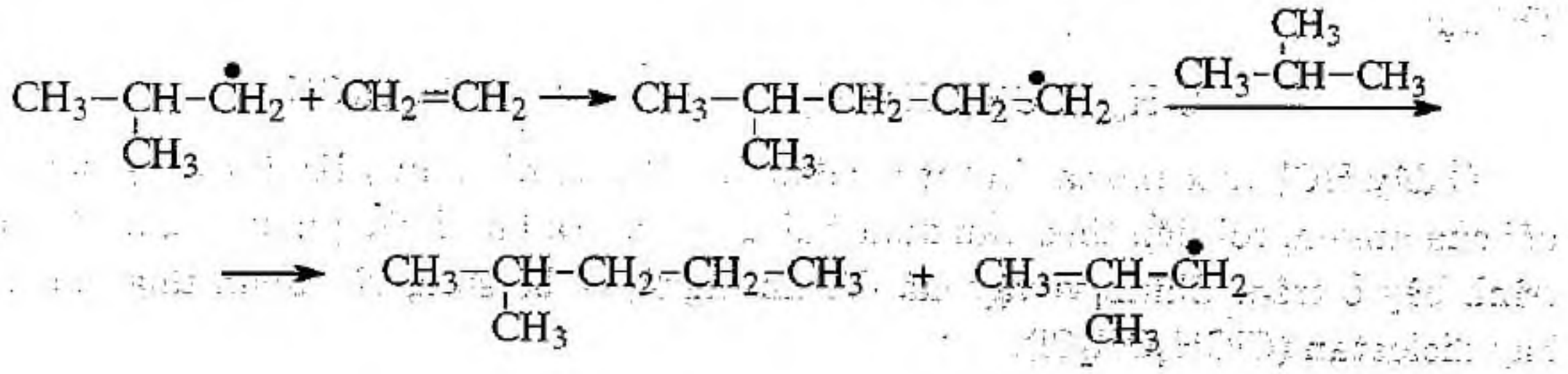


Dưới ảnh hưởng của nhiệt độ cao, phản ứng ở đây diễn ra theo cơ chế gốc:

$$R{-}R \longrightarrow 2R^{\bullet} \quad ; \quad R{-}H \longrightarrow R^{\bullet} + H^{\bullet}$$







http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Phản ứng ankyl hoá nhiệt paraphin xảy ra với etilen dễ hơn với butilen. Hơn nữa, trong phản ứng không xảy ra quá trình đồng phân hoá.

– *Ankyl hoá xúc tác.* Khi ankyl hoá xúc tác các paraphin bằng olephin thường tạo ra hỗn hợp phức tạp các hiđrocacbon với nhiệt độ sôi khác nhau. Xúc tác là axit. Cơ chế khó xác định, nhưng lúc đầu có lẽ tạo ra ion cacboni rồi sau đó có thể bị đồng phân hoá với sự chuyển rời nguyên tử hiđro cùng với nhóm metyl. Thí dụ:

$$CH_3-CH=CH-CH_3 \xrightarrow{H^+} CH_3-\overset{+}{C}H-CH_2-CH_3$$

$$CH_3-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{CH}} + CH_3\overset{+}{C}H-CH_2CH_3 \longrightarrow CH_3-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{\overset{+}{C}}} + CH_3CH_2CH_2CH_3$$

$$CH_3-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{\overset{+}{C}}} + CH_3CH=CHCH_3 \longrightarrow CH_3-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{}{\underset{CH_3}{CH}}-\overset{+}{C}H-CH_3 \longrightarrow CH_3-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{+}{\underset{CH_3}{C}}-CH_2CH_3$$

$$CH_3-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{}{\underset{CH_3}{CH}}-\overset{+}{C}H-CH_3 \longrightarrow \begin{cases} CH_3-\overset{+}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{}{\underset{CH_3}{CH}}-\overset{}{\underset{CH_3}{CH}}-CH_3 \\ CH_3-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{+}{\underset{}{CH}}-\overset{}{\underset{CH_3}{CH}}-CH_3 \end{cases}$$

Các cacbocation cũng có thể bị phân hủy với sự tạo thành các hiđrocacbon có phân tử thấp hơn:

$$CH_3-\overset{+}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{CH_3}{\underset{}{CH}}-\overset{}{\underset{CH_3}{CH}}-CH_3 \xrightarrow{-H^+} \begin{cases} CH_3-\overset{}{\underset{CH_3}{C}}=CH-CH_3 + CH_3-CH=CH_2 \\ CH_3-\overset{}{\underset{CH_3}{CH}}-CH=CH_2 + CH_3-CH=CH_2 \\ CH_2=\overset{}{\underset{CH_3}{C}}-CH_2-CH_3 + CH_3-CH=CH_2 \end{cases}$$

Sự ankyl hoá xúc tác có ưu điểm là diễn ra ở nhiệt độ và áp suất thường. Trong phản ứng này etilen phản ứng kém hơn các đồng đẳng của nó.

c. Một vài thí dụ

– Etyl hoá benzen bằng etilen.

$$C_6H_6 + CH_2=CH_2 \xrightarrow[80\text{-}100^\circ C]{AlCl_3} C_6H_5-CH_2CH_3$$

Quá trình được thực hiện với sự có mặt của xúc tác ở dạng phức lỏng chứa 10–12% $AlCl_3$, 50–60% benzen và 25–30% poliankylbenzen. Để tạo HCl ban đầu, người ta cũng

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

thường bổ sung thêm nước (2% so với khối lượng $AlCl_3$) hoặc $ClCH_2-CH_2Cl$ hay C_2H_5Cl vào hỗn hợp phản ứng.

Hỗn hợp sản phẩm đi ra sau phản ứng được làm lạnh và tách ra từng thành phần riêng biệt. Hiệu suất của etylbenzen khoảng 28 – 29%.

– Ankyl hoá benzen bằng propilen:

Quá trình dẫn tới sự điều chế isopropylbenzen (Cumen)

$$C_6H_6 + CH_3CH = CH_2 \rightarrow C_6H_5 - CH(CH_3)_2$$

Phản ứng này có thể được thực hiện với các xúc tác khác nhau như nhôm silicat, H_2SO_4, H_3PO_4, BF_3,... nhưng phổ biến hơn cả vẫn là $AlCl_3$. Ưu điểm của xúc tác $AlCl_3$ là không lẫn olephin trong sản phẩm, cho hiệu suất isopropylbenzen cao hơn do xảy ra quá trình đeankyl hoá poliankylbenzen thành monoankylbenzen.

Phản ứng được thực hiện trong điều kiện tối ưu như sau: Tỉ lệ mol giữa benzen và propilen: (1,3 – 3,5): 1. Hỗn hợp phản ứng cho đi qua lớp xúc tác ở 225 – 250^{0}C và áp suất 2,5 MPa.

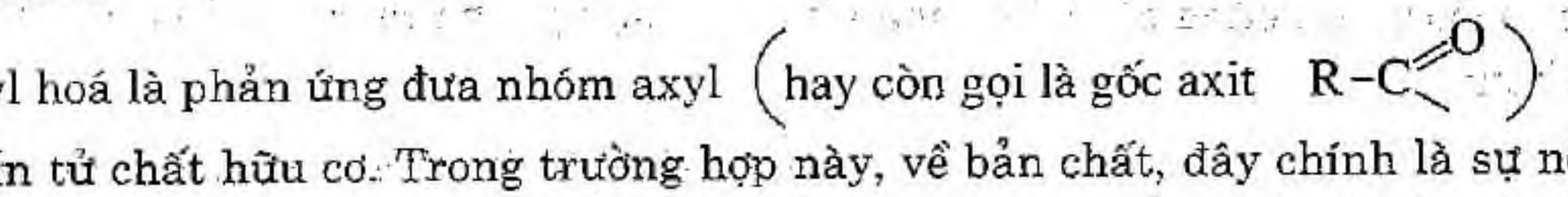
– Ankyl hoá isobutan bằng 2-buten với xúc tác H_2SO_4 đặc. Tỉ lệ mol giữa isobutan và buten là 5:1 (có thể cao hơn). Tỉ lệ thể tích H_2SO_4 với hỗn hợp hiđrocacbon từ 1 : 1 ÷1 : 2. Nồng độ H_2SO_4 trong khối phản ứng cần ở mức 60%. Phản ứng toả nhiệt, nhưng luôn cần duy trì ở 0 – 10^{0}C (nếu nhiệt độ cao hơn sẽ xảy ra sự oxi hoá).

2.3. PHƯƠNG PHÁP TẠO LIÊN KẾT CACBON-CACBON QUA PHẢN ỨNG AXYL HOÁ

Axyl hoá là phản ứng đưa nhóm axyl $\left(\text{hay còn gọi là gốc axit } R-C\overset{O}{\diagup}\right)$ vào phân tử chất hữu cơ. Trong trường hợp này, về bản chất, đây chính là sự nối mạch cacbon-cacbon nhờ vào sự tương tác của tác nhân axyl hoá (chứa C-electrophin) với phần tử C-nucleophin).

2.3.1. Axyl hoá hợp chất cơ-kim

Như đã biết, phản ứng của hợp chất Grignard với clorua axit, anhiđrit axit và este dẫn tới sản phẩm cuối cùng là ancol bậc ba, qua bước tạo thành trung gian một xeton. Như vậy, về bản chất ở giai đoạn trung gian này cũng là sự axyl hoá hợp chất cơ-magie.



Trong điều kiện xác định như dùng dư tác nhân axyl hoá, hoặc thực hiện phản ứng ở nhiệt độ thấp hay sản phẩm cacbonyl trung gian có án ngữ không gian lớn thì có thể tách ra được hợp chất cacbonyl này, nghĩa là nhận được sản phẩm axyl hoá. Thí dụ:

$$CH_3(CH_2)_3MgCl + (CH_3CO)_2O \xrightarrow{-80^0C} CH_3(CH_2)_3CO-CH_3 \quad (80\%)$$

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

$$(CH_3)_3C\text{–}CH_2MgCl + (CH_3)_3C\text{–}COCl \longrightarrow (CH_3)_3C\text{–}CH_2\text{–}CO\text{–}C(CH_3)_3 \quad (87\%)$$

– Phản ứng của hợp chất Grignard với amit hoặc nitrin cũng dẫn tới sự tạo thành hợp chất cacbonyl, nghĩa là thực hiện được sự axyl hoá C-nucleophin (như đã nói đến ở phần ankyl hoá). Thí dụ:

$$CH_3(CH_2)_3C{\equiv}C^-\overset{+}{M}gBr + (CH_3)_2N\text{—}CHO \longrightarrow CH_3(CH_2)_3C{\equiv}C\text{—}CHO \quad (51\%)$$

$$m\text{—}CF_3C_6H_4MgBr + HCON\begin{matrix}CH_3\\Ph\end{matrix} \longrightarrow m\text{—}CF_3C_6H_4CHO \quad (90\%)$$

– Các hợp chất cơ-lithi khi phản ứng với ion cacboxylat hoặc amit cũng cho kết quả tương tự. Thí dụ:

$$CH_3Li + PhCH{=}CHCOO^-Li^+ \xrightarrow[2\text{-}4\ giờ]{ete} PhCH{=}CH\text{—}COCH_3 \quad (69\%)$$

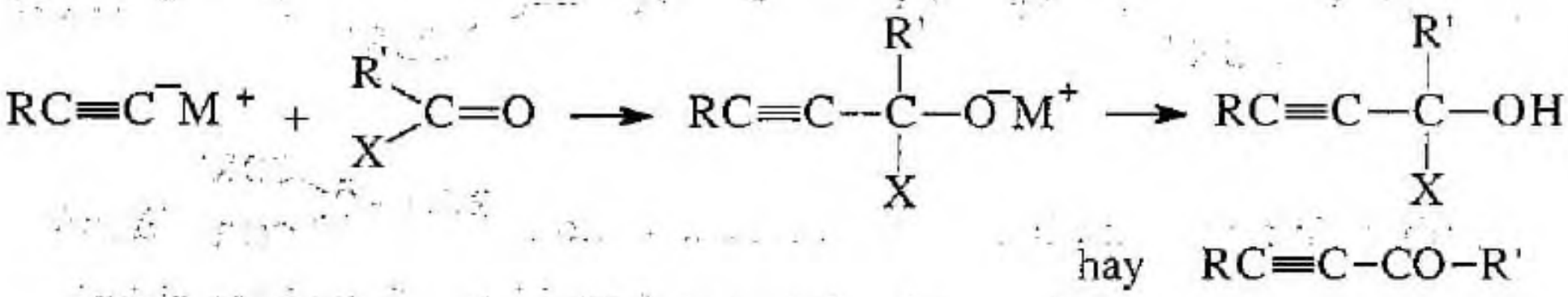
$$CH_3(CH_2)_9Li + CH_3CON(CH_3)_2 \longrightarrow CH_3(CH_2)_9\text{–}COCH_3 \quad (88\%)$$

– Hợp chất cơ-Cd cho phản ứng tương tự. Thí dụ:

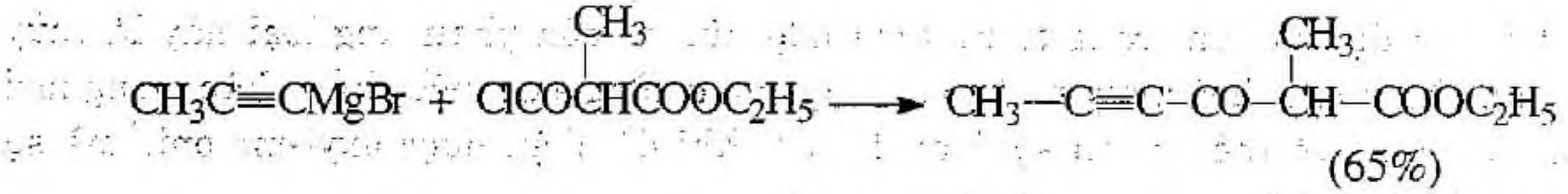
$$[(CH_3)_2CHCH_2CH_2]_2Cd + ClCOCH_2CH_2COOCH_3 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow (CH_3)_2CH(CH_2)_2COCH_2CH_2COOCH_3 \quad (73\%)$$

– Các hợp chất cơ-kim của các ankin-1 cũng có thể được axyl hoá để tạo ra liên kết C–C mới:



Thí dụ:



2.3.2. Axyl hoá các cacbanion ổn định và các C-nucleophin cùng loại

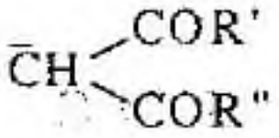
a. Axyl hoá cacbanion ổn định bởi hai nhóm hút electron bên cạnh

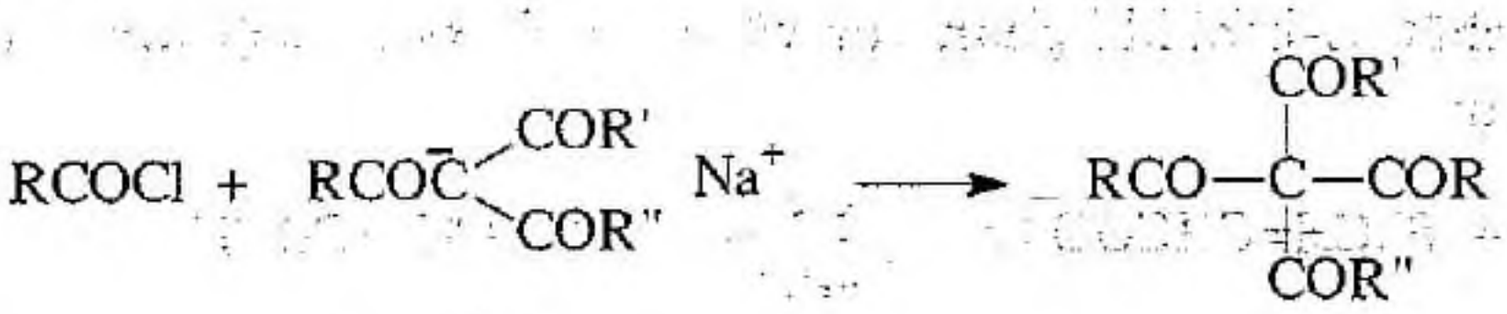
Nhiều vấn đề đã trình bày ở phản ứng ankyl hoá cacbanion cũng có thể vận dụng được vào phản ứng axyl hoá trong phần này. Tuy nhiên, giữa chúng cũng có những khác biệt, chẳng hạn để thực hiện phản ứng axyl hoá cacbanion thì không dùng ancol làm dung môi được (vì chính ancol cũng bị axyl hoá dễ dàng).

http://issuu.com/daykemquynhon

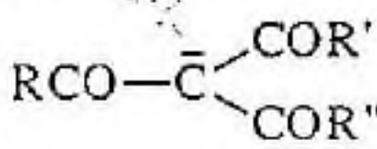
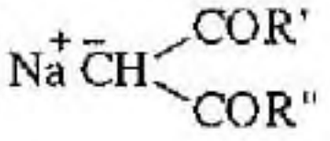
www.hoahocmoingay.com

Phản ứng ở đây cần bazơ mạnh với tỉ lệ mol 1:1.

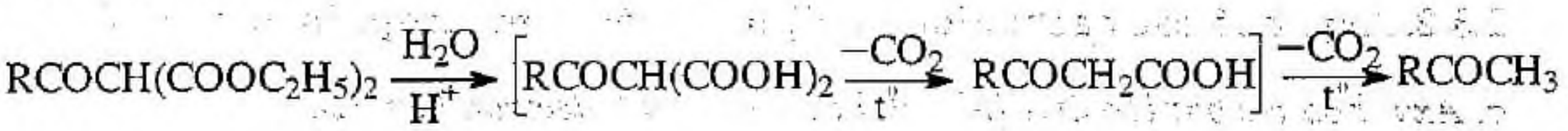
Sản phẩm axyl hoá loại này là các axit mạnh nên dễ dàng được đeproton hoá bởi chính cacbanion  . Vì vậy, ngoài phản ứng chính còn có thể xẩy ra các quá trình phụ cạnh tranh sau đây:



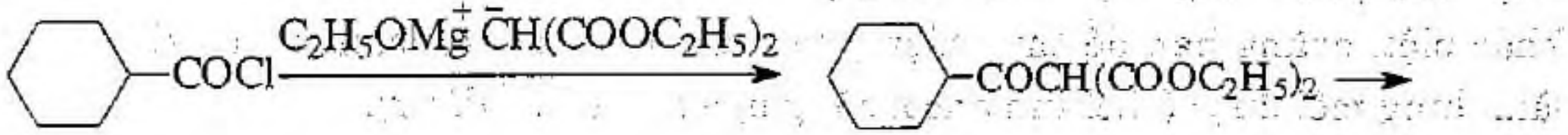
Để nhận được hiệu suất cao của sản phẩm monoaxyl hoá cần phải áp dụng biện pháp nào đó làm cho phản ứng chính diễn ra nhanh hơn nhiều so với phản ứng phụ hoặc phải kìm hãm phản ứng phụ. Thường người ta thêm vào đương lượng mol thứ hai của một bazơ mạnh (mạnh hơn cacbanion trên). Khi đó phản ứng phụ I không xẩy ra, mà diễn ra phản ứng phụ khác giữa sản phẩm phản ứng chính với bazơ mạnh thêm vào:

Đối với phản ứng phụ thứ hai thì rõ ràng cacbanion  là một nucleophin yếu hơn  nên sản phẩm điaxyl hoá rất khó tạo thành.

Một ứng dụng quan trọng trong tổng hợp hữu cơ của phản ứng loại này là thủy phân sản phẩm axyl hoá đietylmalonat trong môi trường axit (nếu thủy phân trong môi trường kiềm thì có thể xẩy ra sự đeaxyl hoá). Khi đó nhận được axyl-malonic mà sự đecacboxyl hoá tiếp theo sẽ cho các metylxeton.

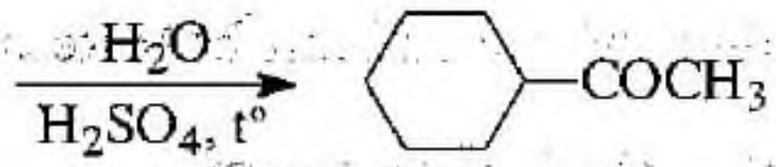


Thí dụ:



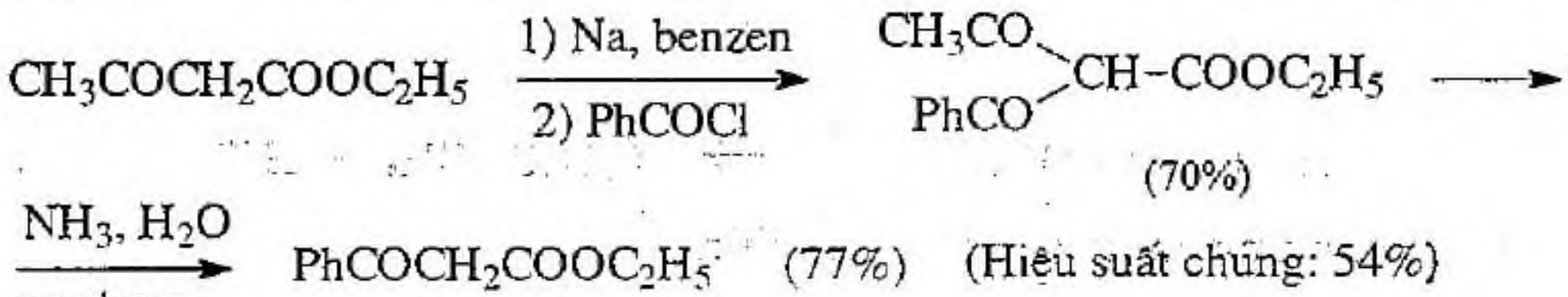
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com



(Hiệu suất chung: 70%)

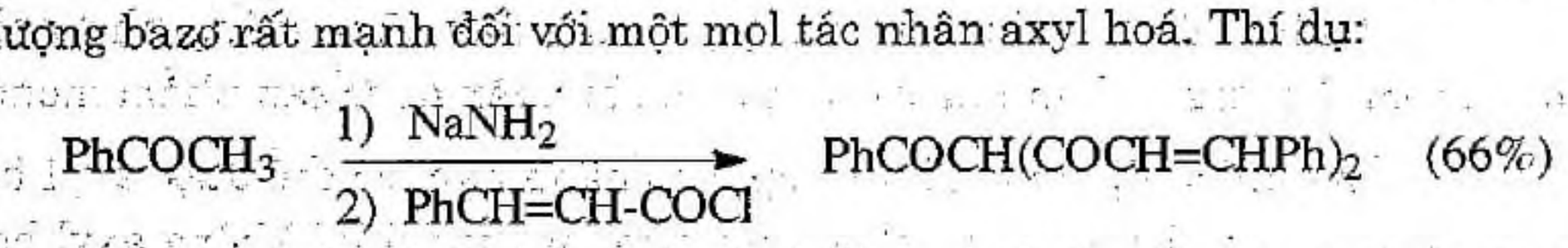
Trong một vài trường hợp, sự axyl hoá β–xetoeste với sự phân tách tiếp theo được xúc tác bởi kiềm cũng là một phương pháp tổng hợp quan trọng. Thí dụ:



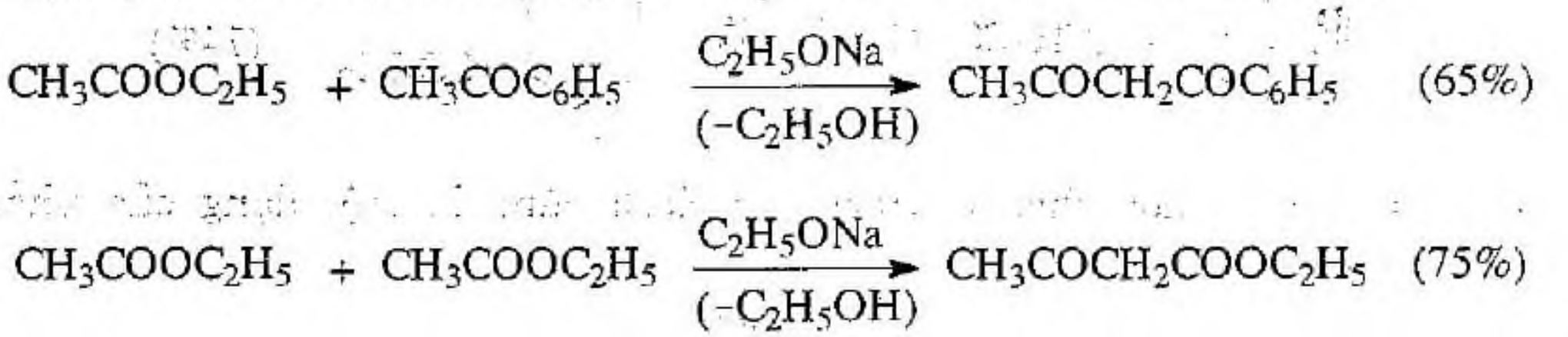
Ở đây sản phẩm axyl hoá là đixeto este. Chúng dễ bị tấn công nucleophin trên các nhóm cacbonyl electrophin lớn hơn. Khi đó, sản phẩm tạo thành có cấu tạo giống chất đầu, tức là β–xetoeste.

b. Axyl hoá cacbanion được ổn định bởi một nhóm hút electron bên cạnh

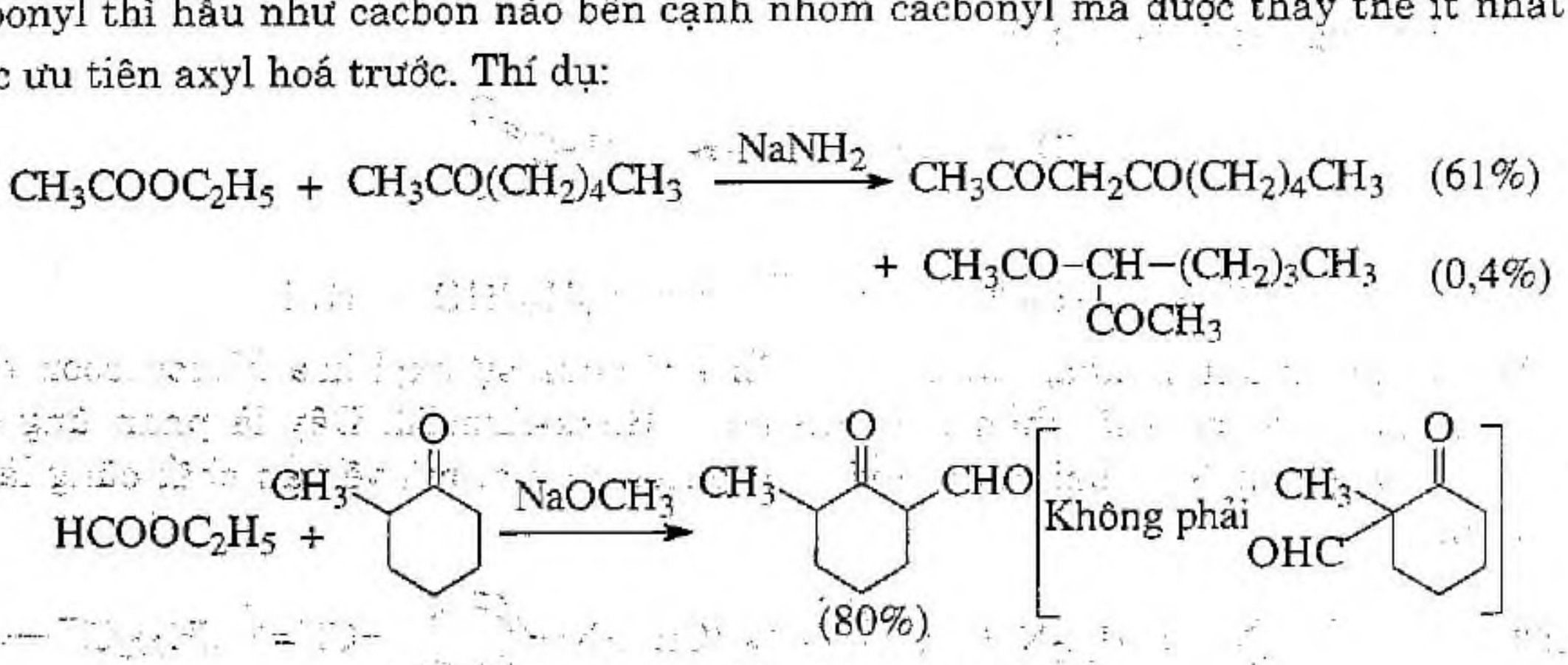
Khác với trường hợp trên, ở đây muốn thực hiện được sự axyl hoá cần phải có một đương lượng bazơ rất mạnh đối với một mol tác nhân axyl hoá. Thí dụ:



Quan trọng và đơn giản hơn cả là sự axyl hoá các xeton hay este, mà thường được gọi là "ngưng tụ este" theo Claisen (tác nhân axyl hoá chính là este). Thí dụ:



Trong trường hợp xeton không đối xứng có chứa H_α ở cả hai phía của nhóm cacbonyl thì hầu như cacbon nào bên cạnh nhóm cacbonyl mà được thay thế ít nhất sẽ được ưu tiên axyl hoá trước. Thí dụ:



http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Loại phản ứng này được ứng dụng để điều chế các anđehit hoặc xeton α–ankyl hoá.

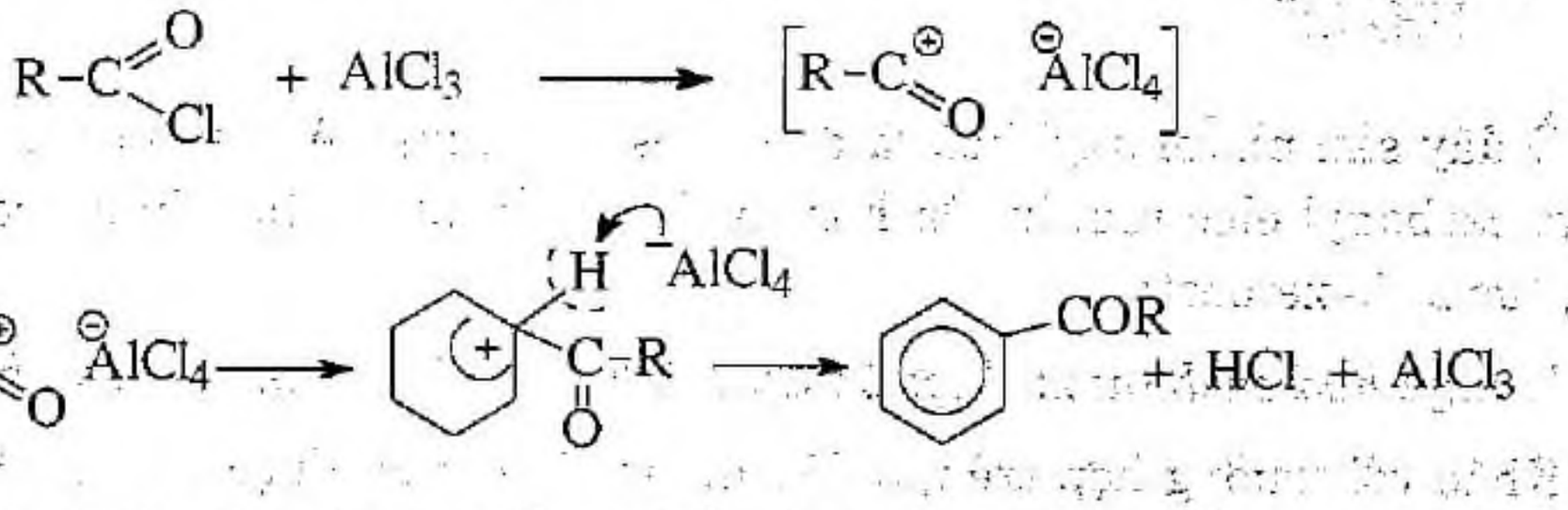
2.3.3. Axyl hoá các hiđrocacbon thơm và dị vòng thơm

Axyl hoá hiđrocacbon thơm và dị vòng thơm có ý nghĩa rất lớn trong tổng hợp hữu cơ. Phản ứng quan trọng nhất trong trường hợp này là axyl hoá theo Friedel-Crafts.

Thí dụ:

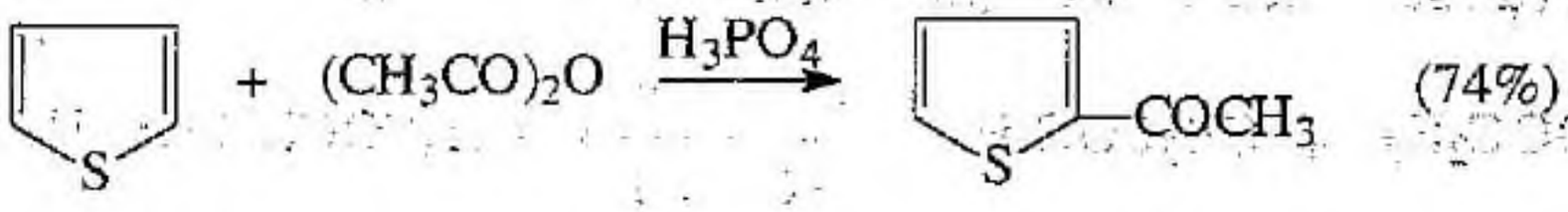
$$C_6H_6 + CH_3COCl \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5COCH_3 + HCl$$

Cơ chế của phản ứng cũng là thế electrophin.



Về nhiều mặt như xúc tác, dung môi,... phản ứng này cũng giống như ankyl hoá hiđrocacbon thơm. Nhưng ở phản ứng axyl hoá thì chỉ nhận được sản phẩm mono thế.

Cần chú ý rằng nhiều dị vòng, như thiophen chẳng hạn, có thể được axyl hoá theo Friedel- Crafts, nhưng nhiều dị vòng khác như pirol hay indol lại không axyl hoá bằng con đường này được (vì bị polime hoá hay phá hủy trong môi trường axit mạnh).



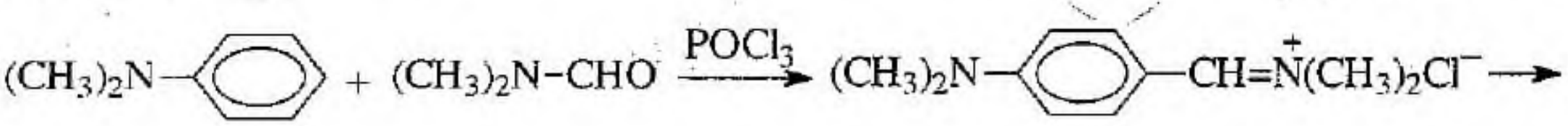
Phản ứng fomyl hoá theo Gattermann-Koch cũng là một dạng của phản ứng Friedel- Crafts.

$$C_6H_6 + CO + HCl \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5CHO + HCl$$

Thực ra, ở đây tạo thành ban đầu fomylclorua rồi sau đó là fomyl hoá benzen theo cơ chế phản ứng Friedel- Grafts:

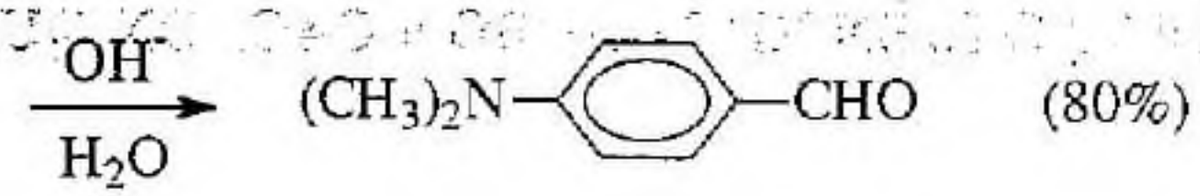
$$C_6H_6 + H{-}CO{-}Cl \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5CHO + HCl$$

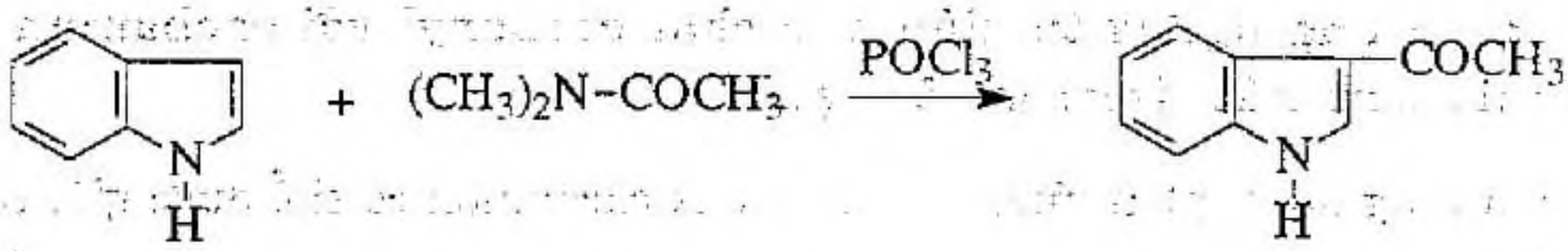
Một trong những phương pháp phổ biến khác của sự axyl hoá hiđrocacbon thơm cũng như dị vòng thơm là phản ứng Vilsmeier-Haak-Arnol'd. Đây là phản ứng giữa vòng thơm với amit N,N–hai lần thế và photphooxiclorua, mà về bản chất cũng là thế electrophin.



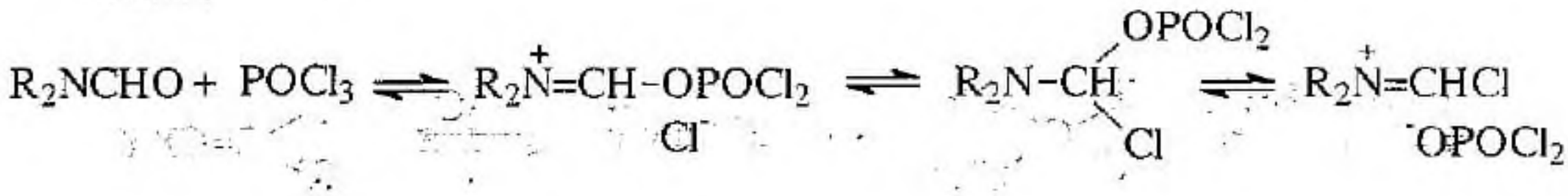
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com



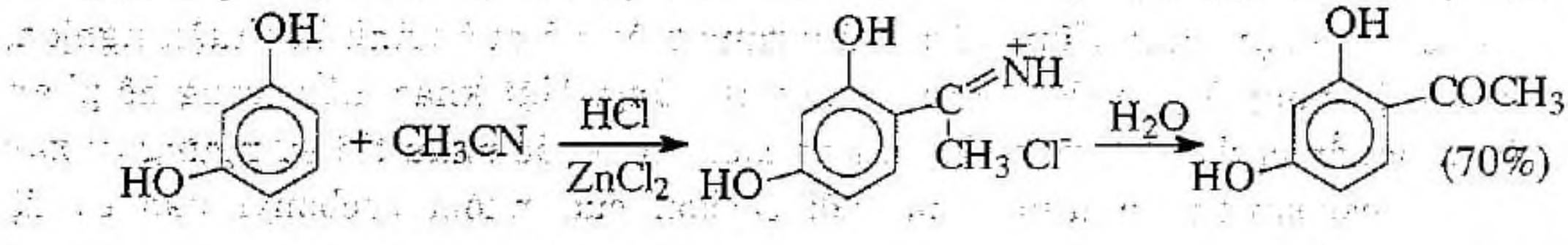


Ở đây tác nhân electrophin chính là dạng phức tạo thành do tác dụng của amit thế với $POCl_3$:

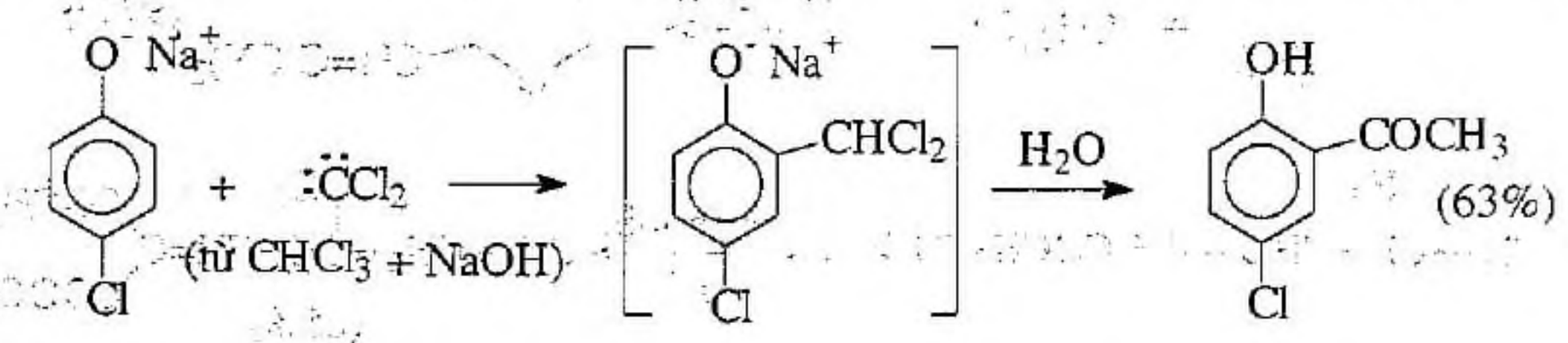


Tương tự: $R_2NCHO + COCl_2 \longrightarrow R_2\overset{+}{N}=CHCl\ Cl^- + CO_2$

Phản ứng Hoesch và phản ứng Gattermann cũng là những phản ứng axyl hoá nói chung và fomyl hoá nói riêng đối với hiđrocacbon thơm và các dị vòng thơm:



Ngoài ra, còn lại hai phản ứng khác, về mặt hình thức, cũng có thể được coi như phản ứng axyl hoá. Đó là phản ứng Reimer-Tiemann, trong đó điclocacben là tác nhân electrophin và phản ứng Konbe-Smith, trong đó cacbon đioxit là tác nhân electrophin:

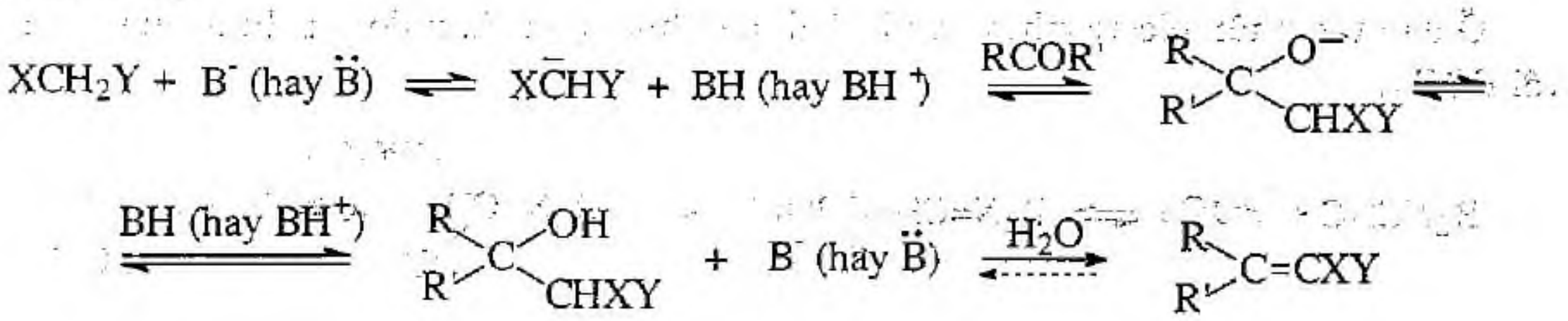


http://issuu.com/daykemquynhon

2.4. PHƯƠNG PHÁP TẠO LIÊN KẾT CACBON-CACBON QUA CÁC PHẢN ỨNG NGƯNG TỤ

2.4.1. Phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất cacbonyl với cacbanion được ổn định bởi hai nhóm hút electron bên cạnh

Một cách tổng quát, phản ứng ngưng tụ của cacbanion có thể được giới thiệu bằng sơ đồ sau đây:

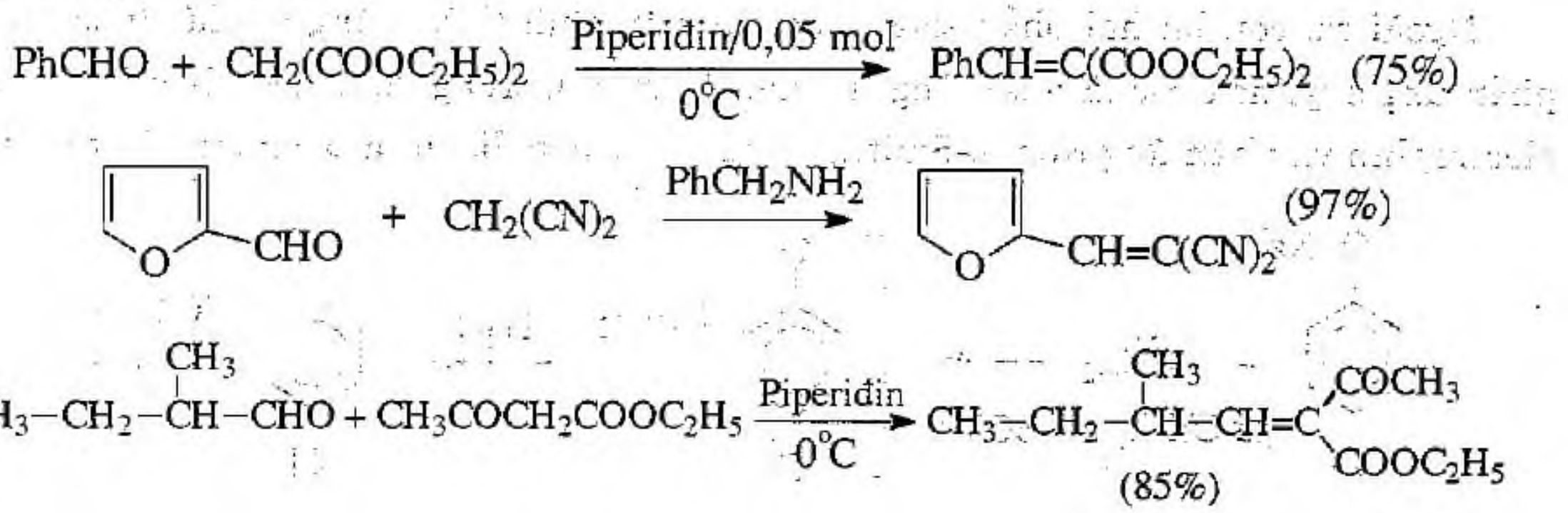


Đơn giản hơn có thể viết như sau:

$$XCH_2Y + RCOR' \longrightarrow RR'C = CXY + H_2O$$

Như vậy, bazơ ở đây không cần phải rất mạnh (vì không cần phải chuyển hoàn toàn XCH_2Y thành cacbanion trước khi đi vào phản ứng) và cũng không cần đòi hỏi tỉ lệ đương lượng 1:1 như trong phản ứng ankyl hoá và axyl hoá (vì bazơ không mất đi do được tái tạo ở giai đoạn sau). Cũng cần chú ý rằng toàn bộ quá trình là thuận nghịch, do đó cần có biện pháp loại nước tạo ra trong phản ứng. Mặt khác, nếu trong hệ phản ứng có nhiều nguồn cacbanion và nhiều nhóm cacbonyl khác nhau thì sự ngưng tụ xảy ra chủ yếu ở cacbanion ổn định nhất với cacbon của nhóm cacbonyl nào có độ electrophin lớn nhất.

Với nhận xét trên thì xúc tác cho phản ứng ngưng tụ giữa anđehit hay xeton với cacbanion được ổn định bởi hai nhóm hút electron (X và Y) chỉ cần các bazơ tương đối yếu như piperidin chẳng hạn. Trong trường hợp này phản ứng được mang tên "ngưng tụ Knoevenagel". Thí dụ:



Ở đây xúc tác là bazơ yếu nên ngay cả anđehit có H_α như RCH_2CHO cũng không bị tự ngưng tụ.

Trong phản ứng ngưng tụ Knoevenagel, nếu bổ sung thêm một chút axit hữu cơ hoặc thay amin tự do bằng muối amoni (thường là axetat) thì có thể nâng cao được hiệu

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

suất sản phẩm (có thể do axit hữu cơ làm tăng sự tạo thành muối imin có độ electrophin cao hơn). Hơn nữa, nó còn làm tăng tốc độ đehiđrat hoá ở giai đoạn cuối cùng của quá trình ngưng tụ.

$$>C{=}O \quad \underset{}{\overset{R_2NH,\ H^+}{\rightleftharpoons}} \quad >C{=}\overset{+}{N}R_2 \ + \ H_2O$$

Thí dụ:

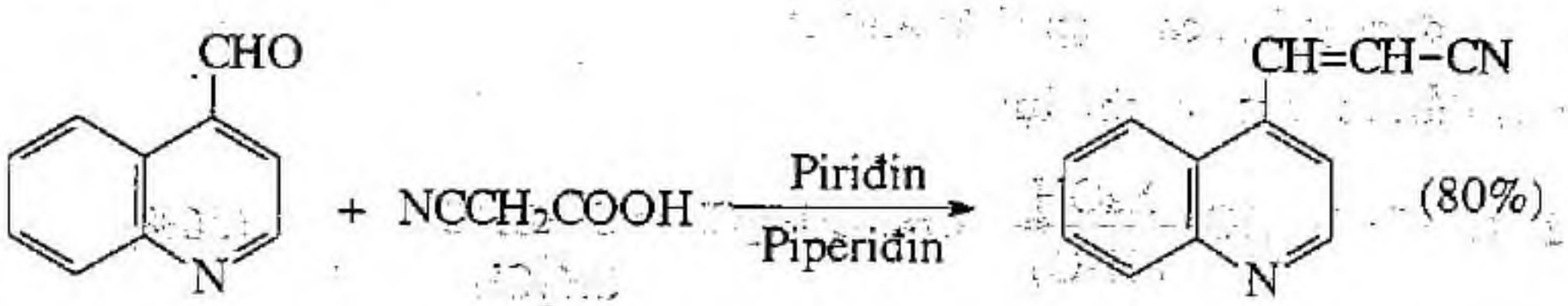
$$CH_3(CH_2)_2CHO + CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[\text{Benzen sôi}]{\text{Piperiđini axetat}} CH_3(CH_2)_2CH{=}C(COOC_2H_5)_2 \quad (59\%)$$

$$CH_3COCH(CH_3)_2 + NCCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[\text{Benzen sôi}]{CH_3COONH_4} (CH_3)_2CH(CH_3)C(CN)(COOC_2H_5) \quad (64\%)$$

(Hỗn hợp đồng phân Z và E)

Một chiều hướng quan trọng khác của ngưng tụ Knoevenagel là khi một hoặc cả hai nhóm hút electron để làm ổn định cacbanion (X và Y) là cacboxyl (–COOH). Khi đó phản ứng mang tên sự ngưng tụ Doebner, trong đó thường kèm theo cả quá trình đecacboxyl hoá và tạo ra chủ yếu đồng phân E (hay trans). Thí dụ:

$$PhCHO + CH_3CH(COOH)_2 \xrightarrow[\text{Piperiđin}]{\text{Piriđin}} Ph(H)C{=}C(CH_3)COOH \quad (96\%)$$

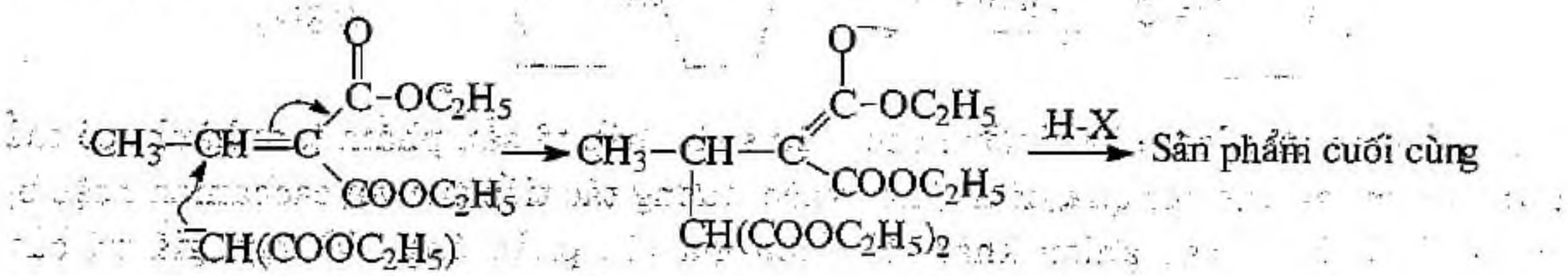


(80%)

Đôi khi sự ngưng tụ Knoevenagel giữa một anđehit đơn giản với một nguồn cacbanion (thí dụ: đimetylmalonat chẳng hạn) không dẫn tới sản phẩm bình thường mà lại tạo ra sản phẩm phản ứng của một phân tử anđehit với hai phân tử cacbanion:

$$CH_3CHO + 2CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow{(C_2H_5)_2NH} CH_3{-}CH(CH(COOC_2H_5)_2){-}CH(COOC_2H_5)_2 \quad (70\%)$$

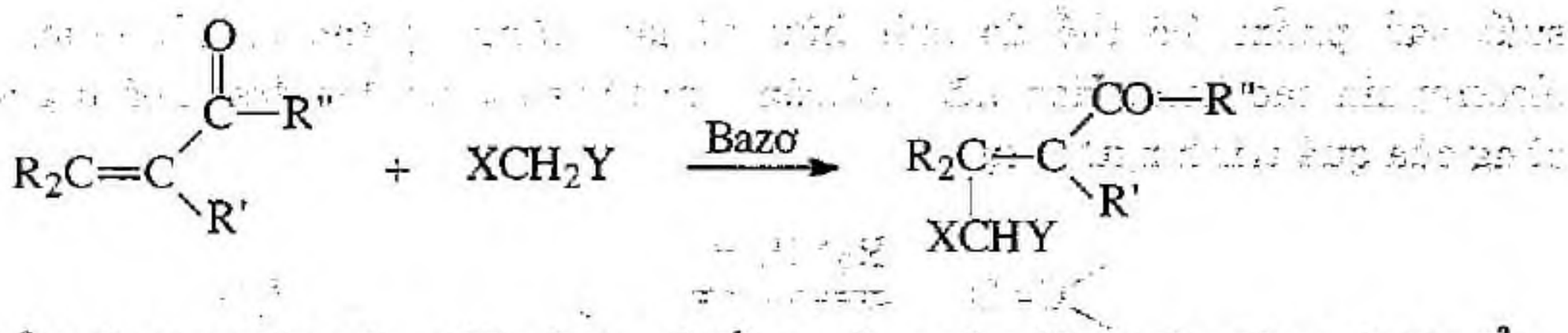
Ở đây giai đoạn đầu là ngưng tụ Knoevenagel, nhưng tiếp theo là sự cộng hợp của cacbanion thứ hai vào sản phẩm ngưng tụ của giai đoạn trên.



Phản ứng này được gọi là phản ứng Michael. Một cách tổng quát có thể viết như sau:

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

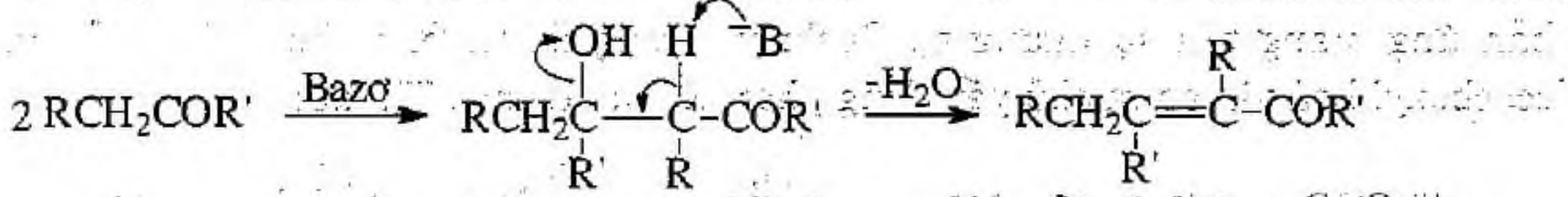


2.4.2. Phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất cacbonyl với cacbanion được ổn định bởi một nhóm hút electron bên cạnh

Những điều đã được đặt ra cho phản ứng ngưng tụ ở phần trên cũng có thể được áp dụng cho trường hợp ngưng tụ này. Ở đây cần phân biệt một số khái niệm và một số loại phản ứng ngưng tụ cụ thể.

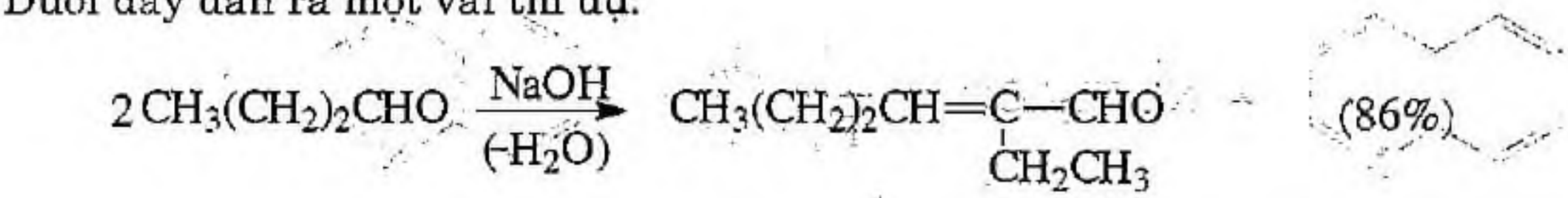
– Phản ứng ngưng tụ của các anđehit và xeton:

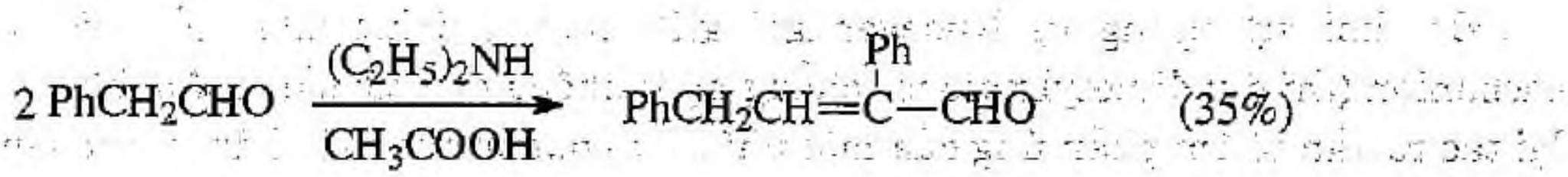
Trong giáo trình cơ sở chúng ta đã biết phản ứng andol và sự ngưng tụ crotonic, nghĩa là sự tương tác của hai phân tử một anđehit hoặc xeton trong môi trường kiềm (hay axit) để dẫn tới sự tạo thành hợp chất cacbonyl α, β-không no.

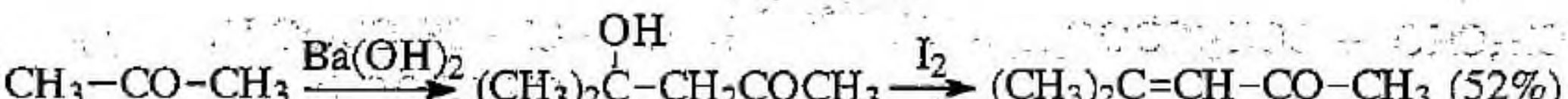


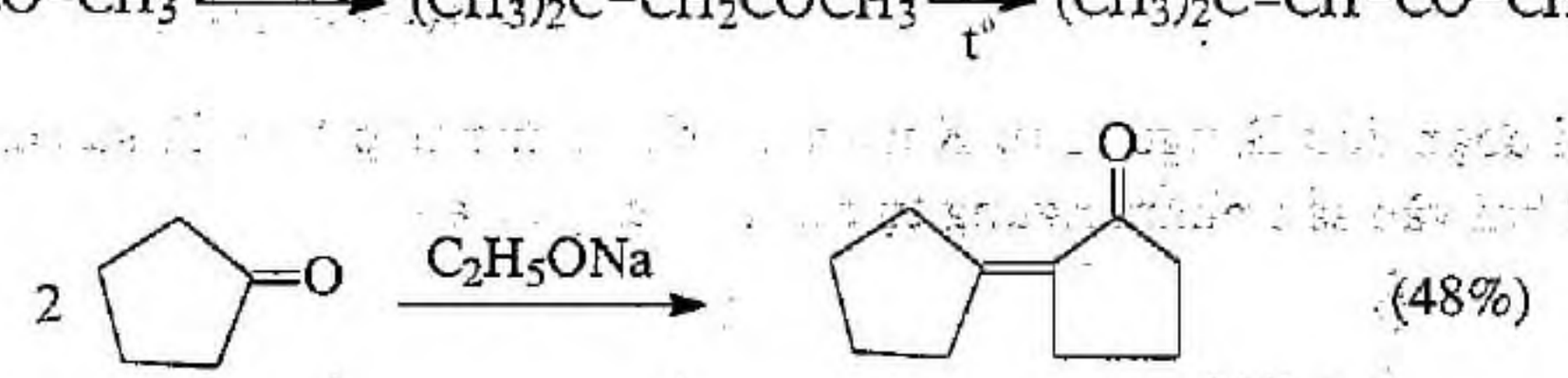
Đôi khi trong các điều kiện nhất định có thể tách ra được sản phẩm trung gian của quá trình này (được gọi là các hợp chất anđol).

Dưới đây dẫn ra một vài thí dụ:









Đa số phản ứng loại này thường cho hiệu suất thấp vì sản phẩm tạo thành có thể tiếp tục tham gia vào các quá trình phụ khác (tương tác tiếp tục với cacbanion hoặc bị deproton hoá thành cacbanion khác rồi tham gia vào phản ứng). Vì vậy, giá trị của chúng trong tổng hợp hữu cơ bị hạn chế.

– Phản ứng ngưng tụ hỗn hợp:

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Từ phần trên có thể thấy rằng nếu thực hiện ngưng tụ đồng thời hai anđehit hay xeton khác nhau, nhưng có khả năng tạo ra cacbanion dễ dàng như nhau và có chứa nhóm cacbonyl với khả năng phản ứng như nhau, thì có thể nhận được hỗn hợp 4 sản phẩm, trong đó hai hợp chất là sản phẩm tự ngưng tụ (I và II) và hai hợp chất còn lại là sản phẩm của sự ngưng tụ hỗn hợp (III và IV).

$$RCH_2CHO + R'CH_2CHO \xrightarrow{\text{Bazơ}} \underset{(I)}{RCH_2CH{=}\overset{\overset{R}{|}}{C}{-}CHO} + \underset{(II)}{R'CH_2CH{=}\overset{\overset{R'}{|}}{C}{-}CHO}$$

$$\underset{(III)}{RCH_2CH{=}\overset{\overset{R'}{|}}{C}{-}CHO} + \underset{(IV)}{R'CH_2CH{=}\overset{\overset{R}{|}}{C}{-}CHO}$$

Sự ngưng tụ hỗn hợp có ý nghĩa khi tạo ra một sản phẩm duy nhất (hoặc cùng lắm tạo thành hỗn hợp ngưng tụ trong đó có sản phẩm chính). Để đạt được điều đó thì một trong hai chất phản ứng có chứa hiđro có độ axit cao nhất; còn chất kia chứa nhóm cacbonyl với độ electrophin cao nhất.

Nên nhớ:

+ Độ electrophin của nhóm cacbonyl theo thứ tự:

Anđehit > Xeton > Este và Ankyl–CO > Aryl–CO.

+ Độ axit của H_α giảm theo dãy:

Anđehit – Xeton – Este.

Vấn đề ngưng tụ hỗn hợp cũng sẽ trở nên đơn giản nếu một trong các chất phản ứng không chứa hiđro axit (H_α) như các anđehit thơm và dị vòng thơm không chứa H_α chẳng hạn. Đây chính là phản ứng mang tên "ngưng tụ Claisen-Smith". Thí dụ:

$$PhCHO + CH_3COC(CH_3)_3 \xrightarrow[(C_2H_5OH,\ H_2O)]{NaOH} \underset{(85\%)}{PhCH{=}CH{-}COC(CH_3)_3}$$

$$C_6H_5CHO + CH_3COC_6H_5 \xrightarrow{NaOH} C_6H_5COCH{=}CHC_6H_5 \text{ (Khancon)}$$

Phản ứng ngưng tụ Claisen-Smith có thể được thực hiện với xúc tác kiềm hoặc axit và có giá trị lớn trong tổng hợp hữu cơ.

Một phản ứng ngưng tụ khác mang tên Perkin cũng có ý nghĩa lớn trong tổng hợp hữu cơ, và về bản chất nó cũng tương tự như ngưng tụ Claisen-Smith. Đó là phản ứng giữa anđehit thơm không có H_α với anhiđrit axit trong môi trường kiềm nhẹ. Thí dụ:

$$C_6H_5CHO + (CH_3CO)_2O \xrightarrow[(-H_2O)]{K_2CO_3} C_6H_5{-}CH{=}CH{-}CO{-}O{-}COCH_3 \xrightarrow{H_2O}$$

$$\longrightarrow C_6H_5{-}CH{=}CH{-}COOH + CH_3COOH$$

Phản ứng ngưng tụ Perkin được ứng dụng chủ yếu để tổng hợp axit thơm không no.

Ngoài ra, cũng cần nhắc lại phản ứng ngưng tụ Claisen (thực chất là axyl hoá cacbanion bằng este), mà ở đó diễn ra sự tương tác giữa hai phân tử este (có H_α) với

www.hoahocmoingay.com

nhau hoặc một este với một metylxeton. Phản ứng diễn ra trong môi trường kiềm (thường là C_2H_5ONa) và dẫn tới sản phẩm ở dạng β-xetoeste hoặc 1,3-đixeto. Thí dụ:

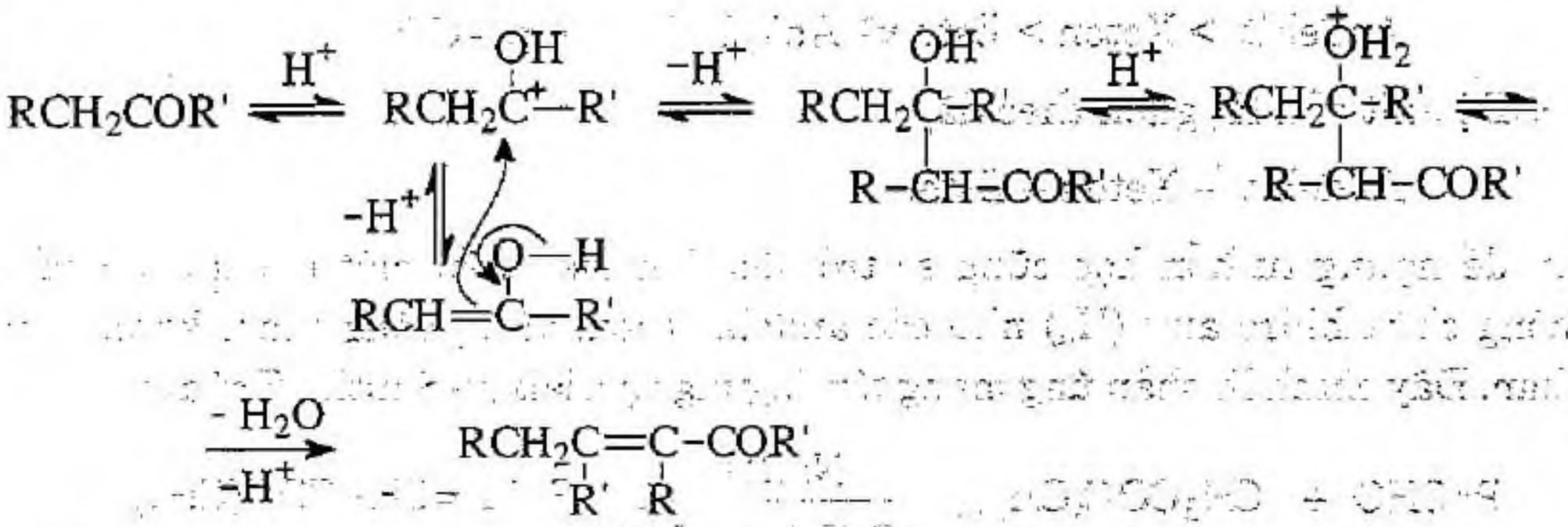
$$CH_3COOC_2H_5 + CH_3COOC_2H_5 \xrightarrow[(-C_2H_5OH)]{C_2H_5ONa} CH_3COCH_2COOC_2H_5$$

$$CH_3COOC_2H_5 + CH_3COOC_6H_5 \xrightarrow[(-C_2H_5OH)]{C_2H_5ONa} C_6H_5COCH_2COCH_3$$

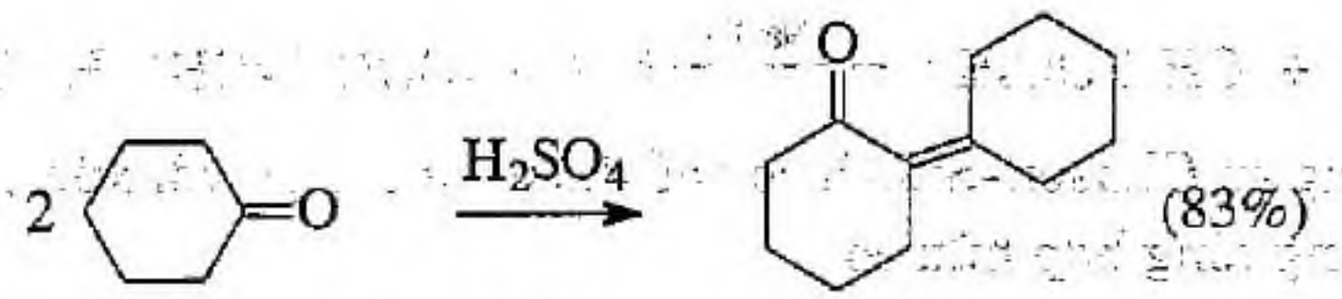
Ở đây phân tử este đóng vai trò hợp chất cabonyl; còn phân tử este kia hoặc phân tử metylxeton đóng vai trò chất nguồn tạo ra cacbanion khi có tác dụng cuả bazơ.

2.4.3. Các phản ứng ngưng tụ khác

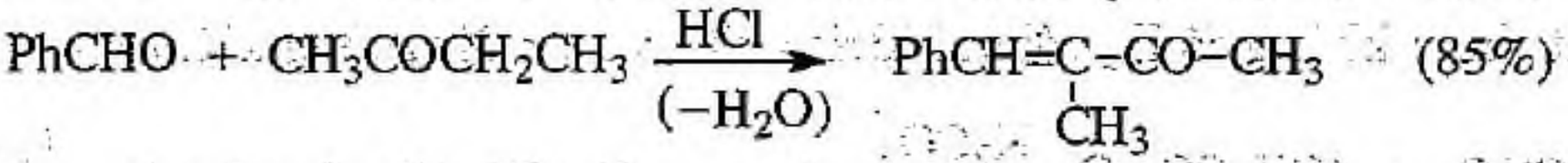
Các phần trên chỉ trình bày quá trình ngưng tụ của anđehit và xeton diễn ra trong môi trường kiềm. Nhưng phản ứng ngưng tụ có thể được thực hiện cả trong môi trường axit. Tất nhiên, khi đó phản ứng không thể đi qua nucleophin là cacbanion. Vì vậy, phải công nhận rằng phản ứng ngưng tụ với xúc tác axit thì enol đóng vai trò nucleophin và phân tử cacbonyl được proton hoá đóng vai trò electrophin.



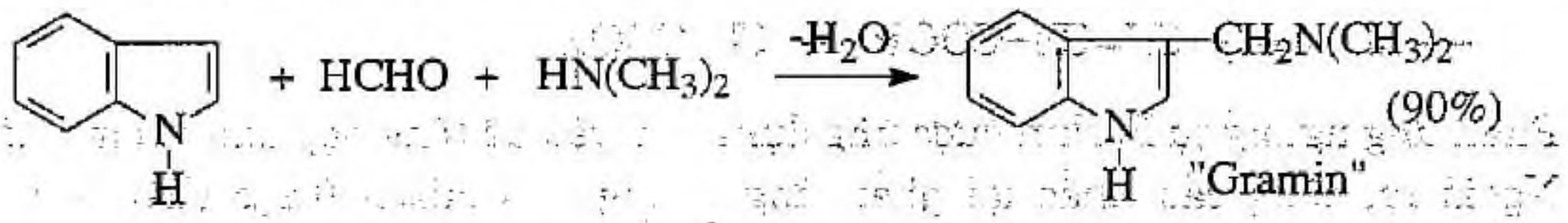
Thí dụ:



Sự ngưng tụ hỗn hợp cũng có thể xảy ra trong môi trường axit. Thí dụ:



Một loại ngưng tụ nữa có cơ chế tương tự như vậy, đó là phản ứng Mannich. Thí dụ:



http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

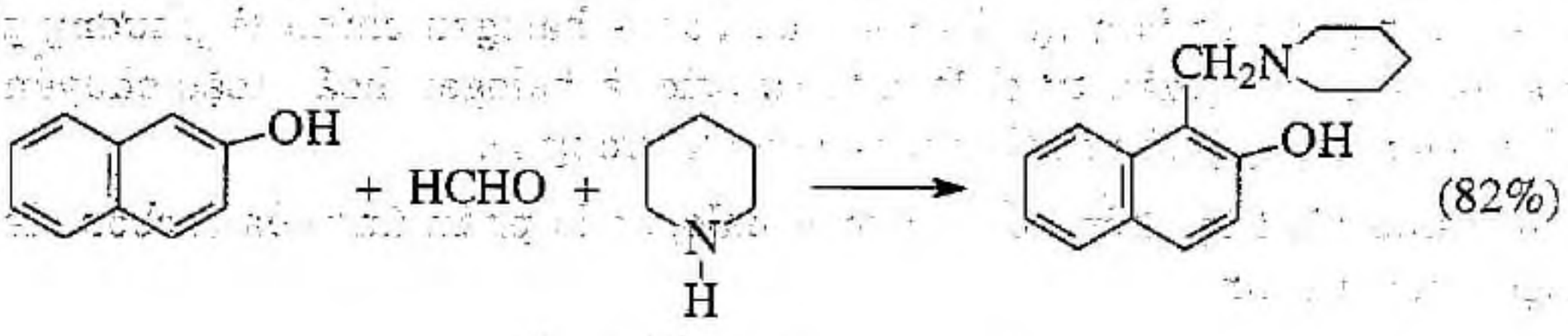
Ở đây, nhóm cacbonyl không bị proton hoá hoặc ion metylen imini (được tạo ra trong môi trường phản ứng từ fomanđehit và amin bậc hai trong sự có mặt của axit) đóng vai trò tác nhân electrophin (phản ứng ở dưới).

Khác với phản ứng ngưng tụ được xúc tác bởi axit, phản ứng Mannich là sự cộng hợp đơn giản không có sự tách loại cuối cùng (nhóm $-\overset{+}{N}HR_2$ bị tách loại kém hơn nhóm $-\overset{+}{O}H_2$).

$$CH_2O \overset{H^+}{\rightleftharpoons} \overset{+}{C}H_2OH \overset{R_2NH}{\rightleftharpoons} R_2\overset{+}{N}(H)-CH_2OH \rightleftharpoons R_2\ddot{N}(H)-CH_2-\overset{+}{O}H_2 \overset{-H_2O}{\rightleftharpoons} R_2\overset{+}{N}=CH_2$$

Phân tử nucleophin trong phản ứng Mannich có thể là enol, hiđrocacbon thơm được hoạt hoá hoặc dị vòng thơm dư electron π. Thí dụ:

$$PhCOCH_3 \left[\rightleftharpoons PhC(OH)=CH_2\right] + CH_2=\overset{+}{N}(CH_3)_2Cl^- \longrightarrow PhCO(CH_2)_2N(CH_3)_2 \quad (60\%)$$



(82%)

2.5. KẾT LUẬN

Nội dung cơ bản của chương này là thực hiện sự tương tác giữa C-electrophin với C-nucleophin để tạo ra liên kết cacbon-cacbon mới, trong đó có thể chứa một hay nhiều nhóm chức trong phân tử của hợp chất tạo thành. Với sự tương tác như vậy, nếu thông qua phản ứng ankyl hoá hoặc axyl hoá thì tạo ra liên kết đơn cacbon-cacbon; còn thông qua phản ứng ngưng tụ và phản ứng Vittig (phản ứng của cacbanion được ổn định nhờ nguyên tử photpho bên cạnh) thì liên kết đôi cacbon-cacbon sẽ được tạo thành.

http://issuu.com/daykemquynhon

Chương 3

PHƯƠNG PHÁP TẠO LIÊN KẾT CACBON - DỊ TỐ

3.1. TẠO LIÊN KẾT CACBON – HALOGEN

3.1.1. Nguyên lí chung

Trong các hợp chất hữu cơ halogen thường có hoá trị –1, do đó chỉ được xem như một nhóm chức liên kết với bộ khung phân tử chứ không phải nằm trong bộ khung đó. Vì vậy, phương pháp cơ bản tạo liên kết cacbon – halogen chính là phương pháp đơn giản đưa halogen vào phân tử chất hữu cơ (tức là halogen hoá) hoặc chuyển hoá các nhóm chức khác trong phân tử thành halogen (chương 1).

Cách chung nhất tạo liên kết cacbon – halogen là phản ứng của cacbon electrophin với halogen nucleophin:

$$R + X \Rightarrow R^+ + X^-$$

Cần nhớ rằng ion halogen là các nucleophin yếu, nên để thực hiện phản ứng này đòi hỏi phải có các phân tử cacbon electrophin đủ mạnh.

Ở đây nói chung không thể có phản ứng ngược lại, nghĩa là tương tác của cacbon nucleophin với halogen electrophin:

$$R + X \Rightarrow R^- + X^+$$

Nhưng trong một số trường hợp phần tử halogen tích điện dương cũng là các electrophin mạnh và phản ứng của chúng với cacbon nucleophin vẫn xảy ra.

Con đường thứ ba của sự tạo liên kết cacbon – halogen là phản ứng gốc:

$$R + X \Rightarrow R^\bullet + X^\bullet$$

Thực tế đây cũng là một chiều hướng quan trọng của sự tạo thành liên kết cacbon – halogen.

3.1.2. Tạo liên kết cacbon – halogen bằng phản ứng cộng

a) Cộng hợp electrophin (A_E)

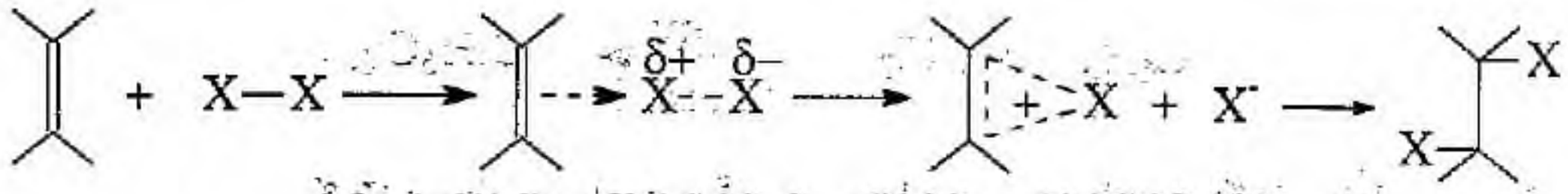
Phản ứng cộng hợp electrophin các halogen vào nối đôi hoặc nối ba của hiđrocacbon không no dẫn tới sự tạo thành dẫn xuất đihalogen hoặc tetrahalogen. Thí dụ, cộng hợp brom vào etilen để tạo ra đibrometan:

$$CH_2{=}CH_2 + Br_2 \longrightarrow BrCH_2 - CH_2Br$$

Phản ứng loại này diễn ra theo cơ chế cộng electrophin và theo kiểu trans.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com



Sự cộng hợp của hiđro halogenua vào anken cũng diễn ra theo cơ chế tương tự nhưng dẫn tới sự tạo thành dẫn xuất monohalogen. Thí dụ:

$$CH_2=CH_2 + HBr \longrightarrow CH_3-CH_2Br$$

Cần chú ý rằng khi cộng hợp hiđro halogenua vào anken không đối xứng theo cơ chế cộng electrophin ở trên thì sản phẩm tạo ra theo qui tắc Maccopnhicop, nghĩa là, trong quá trình cộng hợp, hiđro của hiđro halogenua sẽ cộng vào cacbon bên đầu nối đôi nào mà ở đó có nhiều hiđro hơn. Thí dụ:

$$CH_3 \longrightarrow CH{=}CH_2 + HCl \longrightarrow CH_3-\overset{+}{C}H-CH_3 \longrightarrow CH_3-\underset{Cl}{CH}-CH_3$$

Nguyên nhân chính ở đây là do nhóm CH_3 gây ra hiệu ứng cảm ứng dương như thể hiện ở công thức trên.

b) Cộng hợp gốc (A_R)

Các halogen và hiđro bromua có khả năng cộng hợp vào nối đôi của anken theo cơ chế gốc (thường trong sự có mặt của peoxit). Trong quá trình này liên kết π của anken bị đứt vỡ do sự tấn công của gốc halogen. Khi đó gốc halogen tương tác với một electron của cặp electron tạo thành nối đôi. Thí dụ, hiđro bromua cộng hợp vào propilen trong điều kiện của cơ chế gốc:

$$HBr \longrightarrow H^{\bullet} + Br^{\bullet}$$

$$CH_3CH=CH_2 \xrightarrow{Br^{\bullet}} CH_3-\underset{Br}{CH}-CH_2^{\bullet} \xrightarrow{HBr} CH_3-\underset{Br}{CH}-CH_3 + Br^{\bullet} \quad (1)$$

$$CH_3CH=CH_2 \xrightarrow{Br^{\bullet}} CH_3-\dot{C}H-CH_2Br \xrightarrow{HBr} CH_3-CH_2-CH_2Br + Br^{\bullet} \quad (2)$$

Thực tế, chiều hướng (2) chiếm ưu thế, bởi vì gốc 1-brompropyl được tạo ra có lợi hơn về mặt năng lượng, do đó bền vững hơn so với gốc 2-brompropyl (chiều hướng 1). Vì vậy, trong trường hợp này sản phẩm cuối cùng là 1-brompropan, nghĩa là sự cộng hợp hiđro bromua vào anken không đối xứng trong điều kiện cửa cơ chế thế gốc đã xảy ra ngược với qui tắc Maccopnhicop, hay nói cách khác, là diễn ra theo qui tắc Kharăt (khi cộng hợp hiđro bromua vào anken không đối xứng thì hiđro của hiđro bromua sẽ cộng vào cacbon ở đầu nối đôi nào mà ở đó ít hiđro hơn).

Ở đây cần chú ý rằng phản ứng chỉ xảy ra với HBr, trong điều kiện có peoxit và theo cơ chế cộng gốc.

Riêng đối với halogen phân tử thì cả clo và brom đều tham gia cộng hợp theo cơ chế gốc được. Trong công nghiệp, sự điều chế thuốc trừ sâu 666 (hexacloxiclohexan) từ benzen và clo cũng diễn ra theo cơ chế này.

http://issuu.com/daykemquynhon

$$C_6H_6 + 3Cl_2 \xrightarrow[t^o,\ peoxit]{h\nu} C_6H_6Cl_6$$

3.1.3. Tạo liên kết cacbon – halogen bằng phản ứng thế

a) Halogen hoá ankan hoặc nhóm ankyl theo cơ chế thế gốc (S_R)

Có thể dùng các phản ứng sau đây để làm thí dụ cho quá trình halogen hoá ankan hoặc nhóm ankyl theo cơ chế gốc:

$$CH_4 \xrightarrow[h\nu]{Cl_2} CH_3Cl \xrightarrow[h\nu]{Cl_2} CH_2Cl_2 \xrightarrow[h\nu]{Cl_2} CHCl_3 \xrightarrow[h\nu]{Cl_2} CCl_4$$

$$C_6H_5CH_3 \xrightarrow[h\nu,t^o]{Cl_2} C_6H_5CH_2Cl \xrightarrow[h\nu,t^o]{Cl_2} C_6H_5CHCl_2 \xrightarrow[h\nu,t^o]{Cl_2} C_6H_5CCl_3$$

Cơ chế phản ứng như sau:

$$Cl{-}Cl \xrightarrow[t^o]{h\nu} 2\,Cl\bullet$$

$$C_6H_5CH_3 + Cl\bullet \longrightarrow C_6H_5CH_2^{\bullet} + HCl$$

$$C_6H_5CH_2^{\bullet} + Cl_2 \longrightarrow C_6H_5CH_2Cl + Cl\bullet$$

Phản ứng cứ thế tiếp tục theo kiểu dây truyền và chỉ dừng lại khi nguồn tạo gốc không còn hoặc các gốc đã kết hợp với nhau thành sản phẩm phân tử.

Quá trình tạo gốc ban đầu ở đây có thể xảy ra dưới tác dụng của ánh sáng, nhiệt độ, tia phóng xạ hoặc chất tạo gốc, v.v.

Phản ứng thường xảy ra ở cacbon bậc ba dễ hơn ở cacbon bậc hai và ở cacbon bậc hai dễ hơn ở cacbon bậc một. Đặc biệt cần chú ý rằng phản ứng loại này chỉ thực hiện được với clo và brôm, hơn nữa với brom có tính chọn lọc cao hơn. Thí dụ:

$$\begin{array}{l} CH_3{-}CH(CH_3){-}CH_3 \end{array} \xrightarrow[h\nu,t^o]{Cl_2} \begin{array}{l} CH_3{-}C(CH_3)(Cl){-}CH_3 \end{array} + \begin{array}{l} CH_3{-}C(CH_3)(CH_2Cl){-}CH_3 \end{array}$$

(Tỉ lệ gần như ngang nhau)

$$\begin{array}{l} CH_3{-}CH(CH_3){-}CH_3 \end{array} \xrightarrow[h\nu,t^o]{Br_2} \begin{array}{l} CH_3{-}C(CH_3)(Br){-}CH_3 \end{array}$$ (Hầu như sản phẩm duy nhất)

Với flo thì phản ứng xảy ra quá mạnh, ngay cả trong bóng tối cũng có thể gây nổ và làm đứt gãy hoàn toàn các liên kết C–C, dẫn tới sự tạo thành hỗn hợp các sản phẩm poliflo hoá mà người ta khó kiểm soát được. Iot lại không tham gia vào phản ứng kiểu này, vì năng lượng toả ra khi tạo thành liên kết C–I nhỏ hơn năng lượng cần thiết phải cung cấp để phá vỡ liên kết C–H, nghĩa là phản ứng chỉ xảy ra theo chiều ngược lại:

$$R{-}I + HI \longrightarrow R{-}H + I_2$$

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Ngoài halogen phân tử người ta cũng có thể dùng sunfuryl clorua (SO_2Cl_2) hoặc N-brom sucxinimit ($\left(\square\!\!\begin{matrix}CO\\CO\end{matrix}\!\!>N-Br\right)$) làm tác nhân halogen hoá ankan (hoặc nhóm ankyl) theo cơ chế thế gốc.

b) Phản ứng thế electrophin (S_E).

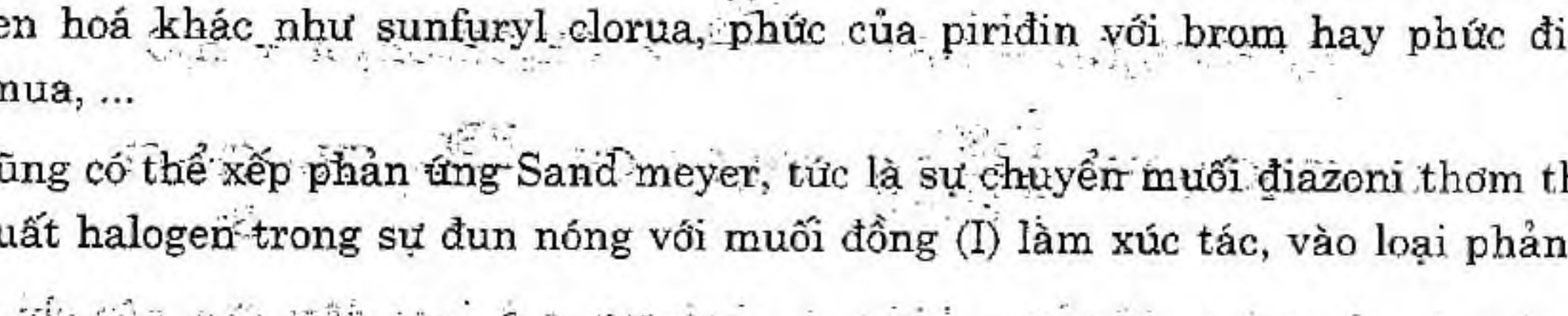
Đây là loại phản ứng được dùng để điều chế dẫn xuất halogen thơm, thí dụ brombenzen chẳng hạn:

$$C_6H_6 + Br_2 \xrightarrow{Fe} C_6H_5Br + HBr$$

Thực chất ở đây phản ứng xảy ra theo cơ chế thế electrophin nói chung với xúc tác là $FeCl_3$, $FeBr_3$, $ZnCl_2$, $SnCl_4$, $AlCl_3$, BF_3,...

$$Fe + Br_2 \longrightarrow FeBr_3$$

$$FeBr_3 + Br-Br \longrightarrow Br^{\sigma+} \ldots Br \ldots {}^{\sigma-}FeBr_3 \longrightarrow Br^+ + FeBr_4^-$$



Phản ứng halogen hoá nhân thơm loại này tuân theo qui luật thế của phản ứng thế electrophin nói chung. Nếu trong vòng thơm có nhóm thế đẩy electron thì định hướng cho halogen tấn công vào vị trí ortho và para. Ngược lại, nếu vòng thơm chứa nhóm thế hút electron thì halogen tấn công vào vị trí meta. Với naphtalen thì halogen hoá ở vị trí α xảy ra rất dễ dàng (thí dụ, brom hoá cho α-brom naphtalen xảy ra ở ngay 40°C và không cần xúc tác), còn ở nhiệt độ cao hơn thì cho đồng phân β.

Ngoài clo và brom phân tử, trong phản ứng này cũng có thể dùng một số tác nhân halogen hoá khác như sunfuryl clorua, phức của piriđin với brom hay phức đioxan đibromua, ...

Cũng có thể xếp phản ứng Sand meyer, tức là sự chuyển muối điazoni thơm thành dẫn xuất halogen trong sự đun nóng với muối đồng (I) làm xúc tác, vào loại phản ứng này:

$$[C_6H_5\overset{+}{N}_2]Cl^- \xrightarrow[t^\circ]{CuCl} C_6H_5Cl + N_2$$

Trong nhiều trường hợp, để điều chế dẫn xuất iot của vòng thơm người ta cũng không thể iot hoá trực tiếp vòng thơm được mà phải thông qua muối điazoni thơm. Thí dụ:

$$C_6H_5\overset{+}{N}_2Cl^- + KI \longrightarrow C_6H_5I + N_2 + KCl$$

Như vậy, bằng phản ứng halogen hoá theo cơ chế thế electrophin chủ yếu chúng ta nhận được các dẫn xuất monohalogen thơm. Muốn nhận được các dẫn xuất đi- hay trihalogen thơm thường phải thực hiện phản ứng trong điều kiện khắc nghiệt hơn.

http://issuu.com/daykemquynhon

c) Phản ứng thay thế nhóm hiđroxi trong ancol bằng halogen

Dẫn xuất halogen cũng có thể nhận được khi thay thế nhóm hiđroxi trong ancol bằng halogen. Phản ứng được thực hiện khi các ancol tác dụng với hiđro-halogenua (HX) hay các hợp chất chứa halogen của photpho (PX_5, PX_3, POX_3) hoặc lưu huỳnh ($SOCl_2$, SO_2Cl_2).

** Tác dụng của hiđro halogenua với ancol*

Phản ứng được biểu diễn bằng phương trình chung sau đây:

$$ROH + HX \longrightarrow R-H + H_2O$$

Độ dễ dàng của phản ứng phụ thuộc vào bản chất halogen trong hiđro-halogenua cũng như vào bậc của ancol, theo thứ tự giảm dần như sau:

+ Về bản chất halogen: $HI > HBr > HCl$

+ Về bậc ancol: $\text{—}\overset{|}{\underset{|}{C}}\text{—OH} > \text{—}\overset{|}{C}\text{H—OH} > \text{—}CH_2OH$

Phản ứng mang bản chất của sự thế nucleophin nên cơ chế có thể như sau:

$$R\text{—}\ddot{O}\text{—}H + H\text{–}X \longrightarrow \left[R\text{—}\overset{+}{\underset{|}{O}}\text{—}H\ X^-\right] \longrightarrow R\text{–}X + H_2O$$

Thực chất phản ứng là thuận nghịch. Do vậy, để phản ứng chuyển dịch theo chiều tạo thành dẫn xuất halogen thì cần có xúc tác axit và đặc biệt có khả năng lấy nước mạnh như H_2SO_4, $ZnCl_2$, Al_2O_3,...

Với xúc tác kiểu như vậy và trong điều kiện phản ứng, đôi khi xảy ra cả quá trình phụ như đehiđrat hoá ancol thành olephin và sau đó olephin lại cộng hợp với HX dẫn tới kết quả là tạo thành hỗn hợp đồng phân halogenua. Thí dụ:

$$CH_3CH_2CH_2OH + HBr \xrightarrow{H_2SO_4} CH_3CH_2CH_2Br + H_2O$$

$$CH_3CH_2CH_2OH \xrightarrow[t^\circ\ (-H_2O)]{H_2SO_4} CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow{HBr} CH_3\text{—}\underset{|}{\overset{}{CH}}\text{—}CH_3 \quad (Br)$$

Thực tế phản ứng chỉ xảy ra khi hiđro halogenua ở dạng đậm đặc, nên chỉ có axit bromhiđric đặc là xảy ra dễ dàng. Thường người ta hay dùng muối halogenua kiềm trong axit sunfuric đặc làm tác nhân phản ứng. Khi đó có thể xảy ra các quá trình sau đây:

$$RCH_2OH + H_2SO_4 \longrightarrow RCH_2OSO_3H + H_2O$$

$$RCH_2OSO_3H + KBr \longrightarrow RCH_2Br + KHSO_4$$

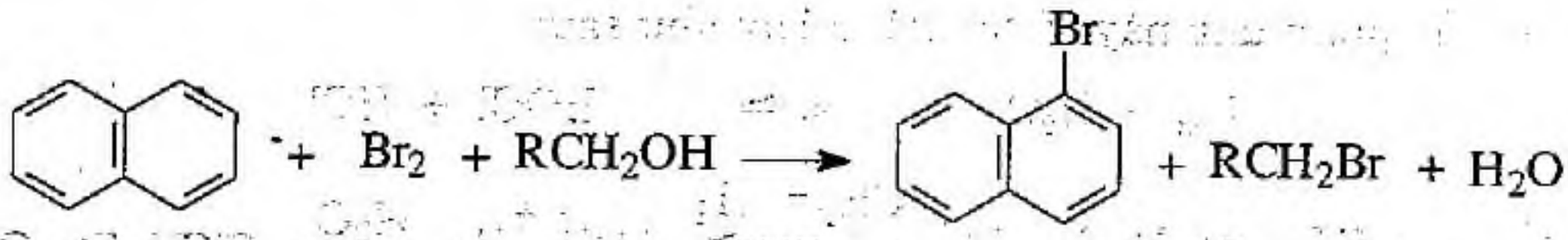
$$H_2SO_4 + KBr \longrightarrow HBr + KHSO_4$$

$$RCH_2OH + HBr \longrightarrow RCH_2Br + H_2O$$

Đôi khi người ta có thể tiến hành đồng thời quá trình halogen hoá vòng thơm với sự thay thế nhóm hiđroxi ancol bằng halogen, nếu dùng ngay ancol đó làm dung môi phản ứng. Thí dụ:

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com



Ở đây hiđro bromua được giải phóng ra từ phản ứng brom hoá naphtalen lại ngay lập tức tham gia vào phản ứng với ancol.

** Tác dụng của các chất halogen của photpho và lưu huỳnh với ancol*

+ Với PX_3. Thường dùng là PCl_3, PBr_3 và PI_3. Có thể dùng hợp chất có sẵn hoặc thông thường hơn là tạo ra chúng ngay trong hỗn hợp phản ứng bằng cách dùng trực tiếp photpho với halogen, đặc biệt trong trường hợp của photpho triiođua (PI_3 hay $P + I_2$). Thí dụ:

$$CH_3OH + P\ (đỏ) + I_2 \longrightarrow CH_3I$$

Phương trình phản ứng chung có thể viết như sau:

$$3RCH_2OH + PX_3 \longrightarrow 3RCH_2X + H_3PO_3$$

+ Với photpho pentaclorua: PCl_5.

Thường dùng là PCl_5 hoặc PBr_5. Sơ đồ phản ứng như sau:

$$ROH + PCl_5 \longrightarrow R\text{–}Cl + POCl_3 + HCl$$

+ Với POX_3.

Thông dụng hơn cả là $POCl_3$ hoặc $POBr_3$. Khả năng halogen hoá của tác nhân này kém hơn nhiều so với photpho pentahalogenua (PCl_5) hay photpho-triclorua (PCl_3). Phương trình phản ứng như sau:

$$3ROH + POX_3 \longrightarrow 3RX + H_3PO_4$$

+ Thionyl clorua ($SOCl_2$) và sunfurylclorua (SO_2Cl_2).

Chúng cũng là các tác nhân halogen hoá chuyển ancol thành dẫn xuất halogen theo các phương trình sau đây:

$$RCH_2OH + SOCl_2 \longrightarrow RCH_2Cl + SO_2 + HCl$$

$$RCH_2OH + SO_2Cl_2 \longrightarrow RCH_2Cl + HSO_3Cl$$

Ngoài ra các tác nhân này cũng có thể tham gia vào phản ứng thay thế nhóm –OH trong nhóm cacboxyl của axit cacboxylic bằng halogen. Thí dụ:

$$C_6H_5COOH + PCl_5 \longrightarrow C_6H_5COCl + POCl_3 + HCl$$

3.1.4. Một số phương pháp halogen hoá khác

a) Clohiđrin hoá

Đây là phản ứng của olephin với halogen (chủ yếu là clo) trong nước để tạo thành các dẫn xuất halogen hiđrin (vì vậy còn gọi là phản ứng halogenhiđrin hoá, nghĩa là tạo ra sản phẩm vừa có nhóm clo vừa có nhóm OH trong phân tử). Thí dụ:

$$CH_2{=}CH_2 + Cl_2 + H_2O \longrightarrow ClCH_2\text{–}CH_2OH + HCl$$

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

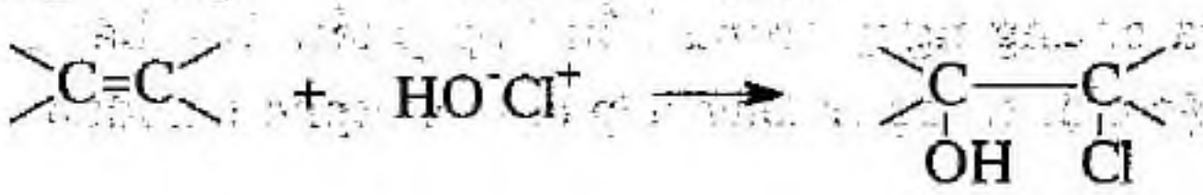
Cơ chế của phản ứng này có thể trình bày như sau:

$$Cl_2 + H_2O \rightleftharpoons HOCl + HCl$$

$$H\ddot{O}Cl + H^+ \rightleftharpoons H_2O\cdots Cl^+ \overset{CH_2=CH_2}{\rightleftharpoons} ClCH_2\overset{+}{C}H_2 \xrightarrow[-H^+]{H_2O} ClCH_2CH_2OH$$

Một cách ngắn gọn thì thực chất ở đây là phản ứng cộng hợp axit hipoclorơ (do clo phản ứng với nước tạo ra) vào nối đôi anken theo qui tắc Maccopnhicop:

$$Cl_2 + H_2O \longrightarrow HOCl + HCl$$



b) Oxi -clo hoá

Đây là phản ứng clo hoá hiđrocacbon trong sự có mặt của oxi và xúc tác. Thí dụ:

$$CH_2=CH_2 + 2HCl + 1/2O_2 \xrightarrow{(-H_2O)} ClCH_2-CH_2Cl$$

$$C_6H_6 + HCl + 1/2O_2 \xrightarrow{CuCl} C_6H_5Cl + H_2O$$

Phản ứng sau là cơ sở của phương pháp điều chế phenol theo Raschig

c) Tách loại halogen hoặc hiđro halogenua từ các dẫn xuất poli halogen

Thí dụ:

$$ClCH_2-CH_2Cl \xrightarrow[t^o]{-HCl} CH_2=CH-Cl$$

$$CCl_3-CCl_3 \xrightarrow{-Cl_2} CCl_2=CCl_2$$

$$CCl_3-CCl_2-CCl_3 \xrightarrow{t^o} Cl_2C=CCl_2 + CCl_4$$

$$2CCl_4 \xrightarrow{250-400^oC} CCl_2=CCl_2 + 2Cl_2$$

Riêng vinylclorua còn có thể nhận được từ phản ứng cộng hợp hiđro clorua vào axetilen:

$$HC\equiv CH + HCl \longrightarrow CH_2=CH-Cl$$

3.1.5. Tổng hợp các dẫn xuất flo

Phản ứng flo hoá trực tiếp hiđrocacbon bằng flo phân tử diễn ra rất mãnh liệt và toả nhiệt mạnh, có thể làm đứt vỡ tất cả các liên kết C–C và C–H trong phân tử và thường dẫn tới sự tạo thành hỗn hợp HF, CF_4, muội than, ...

Để có được các dẫn xuất flo thường sử dụng hai con đường sau đây:

– Flo hoá hiđrocacbon bằng flo phân tử hay các florua kim loại ở mức hoá trị cao trong môi trường trơ. Khi đó flo sẽ thay thế hiđro.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

– Tác dụng của flo hoặc các florua kim loại không ở mức hoá trị cao (đặc biệt là các muối florua thuỷ ngân và stibi) với các dẫn xuất halogen khác (thường là clo). Khi đó clo trong phân tử được thay bằng flo.

Với con đường thứ nhất thường dùng F_2 hay CoF_3, AgF_2, NiF_3,... Nếu thực hiện phản ứng ở pha khí thì phải pha loãng hơi chất hữu cơ bằng khí trơ như N_2 chẳng hạn, còn thực hiện phản ứng ở pha lỏng thì phải dùng dung môi trơ như HF hay CCl_4. Từ các điều kiện trên, cho thấy, sử dụng florua kim loại ở mức hoá trị cao làm tác nhân flo hoá là tốt hơn cả, vì chúng có thể flo hoá các hiđrocacbon no, không no và cả vòng thơm.

Phản ứng flo hoá trong trường hợp này xảy ra theo cơ chế gốc và có thể được giới thiệu như sau:

$$\text{—C—H} + F_2 \longrightarrow \text{—C}^{\bullet} + HF_2^{\bullet} \longrightarrow \text{—C}^{\bullet} + HF + F_{\bullet}$$

$$\text{—C—H} + F^{\bullet} \longrightarrow \text{—C}^{\bullet} + HF$$

$$\text{—C}^{\bullet} + F_2 \longrightarrow \text{—C—F} + F_{\bullet}$$

Vì vậy, phương trình phản ứng flo-hoá ankan hay anken một cách tổng quát có thể trình bày dưới đây:

$$C_8H_{18} \xrightarrow[(-HF)]{F_2} C_8H_{17}F \xrightarrow[(-HF)]{F_2} C_8H_{16}F_2 \longrightarrow \cdots \xrightarrow{F_2} (C_8F_{18} + 18HF)$$

$$C_nH_{2n} + (2n+2)F_2 \longrightarrow C_nF_{2n+2} + 2nHF \text{(cả thế và cộng)}$$

Trường hợp flo hoá hiđrocacbon bằng các florua kim loại ở mức hoá trị cao thì cơ chế như sau:

$$\text{—C—H} + 2CoF_3 \longrightarrow \text{—C—F} + HF + 2CoF_2$$

$$2HF \longrightarrow H_2 + F_2; \quad F_2 + 2CoF_2 \longrightarrow 2CoF_3; \ldots$$

3.1.6. Một số thí dụ về tổng hợp dẫn xuất halogen

a) Tổng hợp các clometan

$$CH_4 \xrightarrow[h\nu]{Cl_2} CH_3Cl \xrightarrow[h\nu]{Cl_2} CH_2Cl_2 \xrightarrow[h\nu]{Cl_2} CHCl_3 \xrightarrow[h\nu]{Cl_2} CCl_4$$

Phản ứng thực hiện ở pha hơi với sự cung cấp nhiệt đáng kể. Kết quả có thể nhận được hỗn hợp cả bốn sản phẩm.

Ngoài ra, cũng có thể nhiệt phân ở nhiệt độ cao (500-600°C) các poli- halogen ankan để nhận được các ankan có mức độ halogen hoá thấp hơn (xem ở tiểu mục 3.1.4). Thí dụ:

$$CCl_3\text{–}CCl_2\text{–}CCl_3 \xrightarrow{t^\circ} CCl_4 + CCl_2{=}CCl_2$$

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

b) Tổng hợp 1,2-đicloetan

Có thể nhận được 1,2-đicloetan bằng sự cộng hợp clo vào etilen.

$$CH_2=CH_2 + Cl_2 \longrightarrow ClCH_2-CH_2Cl$$

Phản ứng được thực hiện ở pha lỏng và thường có $FeCl_3$ làm xúc tác.

Ngoài ra, cũng có thể nhận được 1,2-đicloetan bằng phản ứng clo-oxi hoá etilen.

$$CH_2=CH_2 + 2HCl + 1/2O_2 \xrightarrow{(-H_2O)} ClCH_2-CH_2Cl$$

c) Tổng hợp vinyl clorua

Vinyl clorua có thể được tổng hợp bằng nhiều phương pháp khác nhau.

– Cộng hợp hiđro clorua vào axetilen:

$$CH \equiv CH + HCl \longrightarrow CH_2=CH-Cl$$

Phản ứng được thực hiện ở pha lỏng với xúc tác $CuCl_2$ hoặc ở pha hơi với xúc tác $HgCl_2$.

Cơ chế có thể như sau:

$$CH{\equiv}CH \xrightarrow{Me^+} CH{\equiv}CH \xrightarrow{Cl^-} \left[\begin{matrix} CH{\equiv}CH \\ | \\ Me^+ \end{matrix}\right]$$

(Me^+ gắn vào một trong hai nguyên tử C)

$$\longrightarrow MeCH=CHCl \xrightarrow{H^+} CH_2=CHCl + Me^+$$

– Đehiđroclo hoá đicloetan trung gian:

$$CH_2=CH_2 \xrightarrow{Cl_2} ClCH_2-CH_2Cl \xrightarrow[(-NaCl,\ -H_2O)]{NaOH} CH_2=CH-Cl$$

Phản ứng được thực hiện ở pha lỏng trong dung môi etanol. Phương pháp này có nhược điểm là tiêu tốn NaOH và C_2H_5OH, đồng thời đòi hỏi đicloetan phải có độ tinh khiết cao (99,9%).

– Clo hoá etilen ở nhiệt độ cao:

$$CH_2=CH_2 + Cl_2 \xrightarrow[(CaCl_2 \text{ nóng chảy})]{400^\circ C} CH_2=CH-Cl + HCl \quad (65\text{-}67\%)$$

– Clo-oxi hoá etilen:

$$CH_2=CH_2 + 2HCl + 1/2O_2 \longrightarrow ClCH_2-CH_2Cl + H_2O$$
$$CH_2=CH_2 + Cl_2 \longrightarrow ClCH_2-CH_2Cl$$
$$2ClCH_2=CH_2Cl \longrightarrow 2CH_2=CH-Cl + HCl$$

$$2CH_2 - CH_2 + Cl_2 + 1/2O_2 \longrightarrow 2CH_2=CH-Cl + 2HCl$$

Thực tế trong quá trình clo-oxi hoá etilen không thấy HCl được giải phóng ra.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Ngày nay trong sản xuất công nghiệp người ta sử dụng phương pháp liên hợp và đi từ etilen (rẻ hơn axetilen và làm giảm giá thành vinyl clorua 25-30%). Quá trình kĩ thuật của phương pháp này gồm 6 giai đoạn:

+ Tổng hợp 1,2-đicloetan bằng cách cộng clo vào etilen ở pha lỏng.
+ Tổng hợp 1,2-đicloetan bằng cách clo-oxi hoá etilen với xúc tác.
+ Rửa, làm khô và phân tách 1,2-đicloetan.
+ Đehiđroclo hoá nhiệt 1,2-đicloetan ở 500°C.
+ Phân tách sản phẩm đehiđroclo hoá 1,2-đicloetan.
+ Cất phân đoạn để tách lấy vinyl clorua tinh khiết (99,9%).

d) Tổng hợp clobenzen

– Trong công nghiệp clobenzen được tổng hợp bằng cách clo hoá trực tiếp benzen ở pha lỏng bởi khí clo với xúc tác $FeCl_3$:

$$C_6H_6 + Cl_2 \xrightarrow{FeCl_3} C_6H_5Cl$$

– Ngoài ra, cũng có thể dùng phương pháp clo-oxi hoá benzen bằng axit clohiđric và oxi (Phương pháp Raschig):

$$C_6H_6 + HCl + 1/2O_2 \longrightarrow C_6H_5Cl + H_2O$$

e) Khái niệm và sự điều chế các Freon

Freon là tên gọi chung các chất khí hay chất lỏng có nhiệt độ sôi thấp, mùi dễ chịu, không cháy, ít độc, có chứa flo trong phân tử và dùng trong các máy lạnh.

Đối với các freon người ta đã xây dựng tên gọi tắt của chúng, tương ứng với thành phần hoá học. Thí dụ: Freon-12, Freon-113. Tên gọi tắt này được qui định như sau: Chữ số hàng đơn vị chỉ số nguyên tử flo có trong phân tử; chữ số hàng chục chỉ số nguyên tử hiđro có trong phân tử cộng với 1; chữ số hàng trăm chỉ số nguyên tử cacbon có trong phân tử trừ đi 1. Như vậy:

CCl_2F_2 được gọi là "Freon - 012" hay "Freon - 1,2".

$C_2Cl_3F_3$ được gọi là Freon - 113.

Nguyên liệu để điều chế freon thường là các dẫn xuất clo như $CHCl_3$, CCl_4, CCl_3–CCl_3,... trong đó clo sẽ được thay thế bằng flo. Dưới đây dẫn ra một số freon và nhiệt độ sôi của chúng.

$CHCl_3 \longrightarrow CHCl_2F \longrightarrow CHClF_2 \longrightarrow CHF_3$

"Freon - 21" "Freon - 22" "Freon - 23)

+ 8,9°C –40,8°C –82,2°C

$CCl_4 \longrightarrow CCl_3F \longrightarrow CCl_2F_2 \longrightarrow CClF_3$

"Freon - 11" "Freon - 12" "Freon - 13)

+ 23,7°C –29,8°C –81,5°C

$CCl_3–CCl_3 \longrightarrow Cl_2FC–CClF_2 \longrightarrow ClF_2C–CClF_2 \longrightarrow ClF_2C–CF_3$

"Freon -113" "Freon -114" "Freon-115)

+ 47,5°C +3,5°C –38°C

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Xúc tác trong phản ứng tổng hợp các freon thường là muối clorua của stibi như $SbCl_5$, $SbCl_3$,...

$$CHCl_3 + 2HF \xrightarrow{SbCl_5} CHClF_2 + 2HCl$$

Ngày nay các freon đã bị cấm sử dụng vì khi thoát ra ngoài không khí nó có tác dụng phá vỡ tầng ozon trên khí quyển.

3.2. TẠO LIÊN KẾT CACBON – OXI

3.2.1. Nguyên lí chung

Oxi thường có hoá trị 2, do đó có thể tạo ra hai liên kết với hai nguyên tử khác ở bên cạnh. Bởi vậy, nó có thể nằm trong bộ khung của phân tử. Chủ yếu có hai con đường tạo ra liên kết cacbon-oxi.

$$R^+ + \ddot{O}R' \longrightarrow ROR' \quad \text{(ete)}$$

$$R\overset{+}{C}O + \ddot{O}R' \longrightarrow RCOOR' \quad \text{(este)}$$

3.2.2. Ankyl hoá nhóm hiđroxi – Phương pháp tổng hợp ete

Có thể tổng hợp ete bằng nhiều phương pháp khác nhau. Dưới đây dẫn ra một số phương pháp chính.

a) Loại 1 phân tử nước từ hai phân tử ancol

Thí dụ:

$$2C_4H_9OH \xrightarrow[t^o]{H_2SO_4} CH_3CH_2CH_2CH_2-OC_4H_9-n + H_2O$$

Cơ chế có thể như sau:

$$CH_3CH_2CH_2CH_2\ddot{O}H \xrightarrow{H^+} CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{+}{O}H_2 \xrightarrow{-H_2O} CH_3CH_2CH_2\overset{+}{C}H_2 \longrightarrow$$

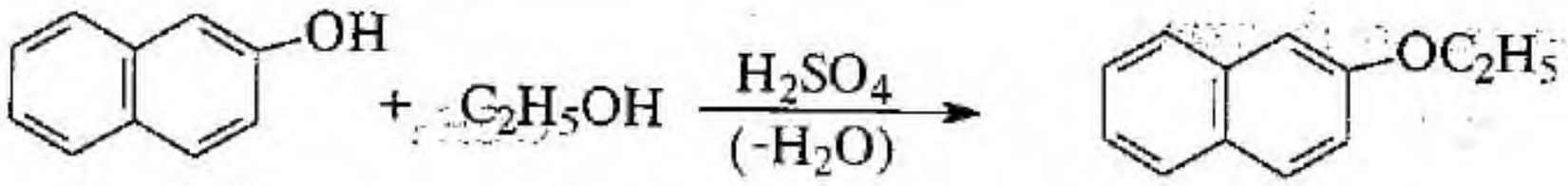
$$\xrightarrow{n-C_4H_9\ddot{O}H} CH_3CH_2CH_2CH_2-\overset{+}{O}(H)-C_4H_9-n \xrightarrow{-H^+} n-C_4H_9-O-C_4H_9=n$$

Các phản ứng phụ kèm theo quá trình ete hoá này là đehiđrat hoá ancol thành anken, trùng hợp hoá anken tạo thành, khử hoá axit sunfuric thành SO_2 và than hoá một phần ancol. Một hạn chế khác của phương pháp này là phản ứng chỉ thực hiện tốt với các ancol từ C_1 đến C_4.

Một trong những ete có ứng dụng thực tế – Nerolin mới – dùng làm hương liệu, cũng được tổng hợp theo phương pháp này:

http://issuu.com/daykemquynhon

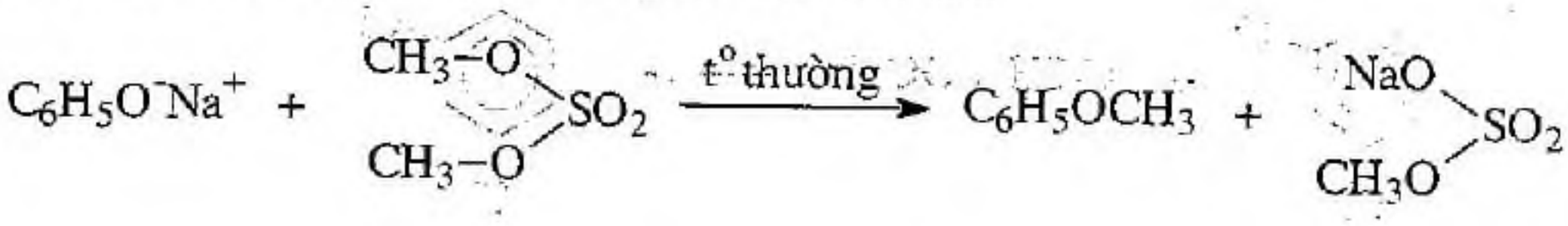
www.hoahocmoingay.com

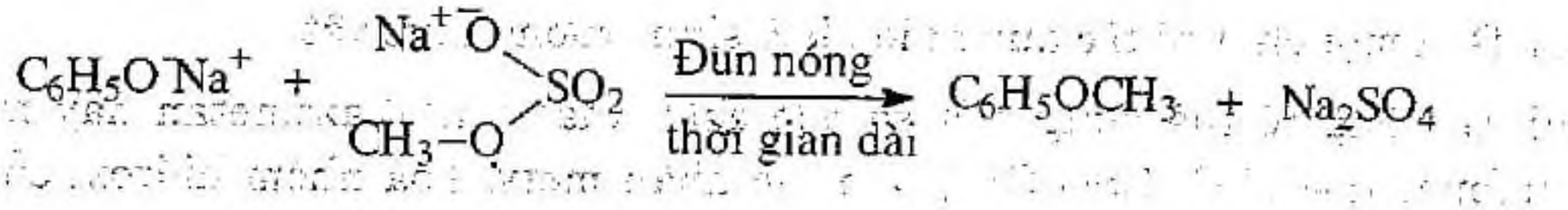


b) Akyl hoá nhóm hiđroxi

Phương pháp tổng quát và phổ biến hơn cả là thực hiện phản ứng ankyl hoá ancolat hoặc phenolat bằng các tác nhân ankyl hoá khác nhau như ankyl halogenua hay điankyl sunfat. Vì phản ứng xảy ra theo cơ chế thế nucleophin nên ở đây cần chuyển ancol và phenol về dạng ancolat và phenolat để tăng độ nucleophin của chúng.

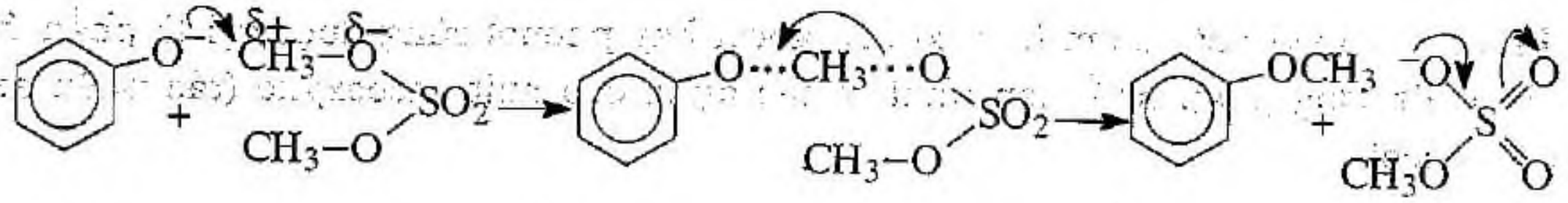
Phương trình và cơ chế phản ứng có thể như sau:



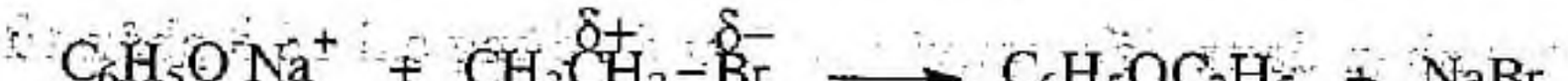


Phản ứng thường chỉ dễ dàng xảy ra ở nấc thứ nhất của điankyl sunfat. Còn muốn thay thế cả nấc thứ hai thì thường phải đun nóng hỗn hợp phản ứng trong thời gian lâu hơn.

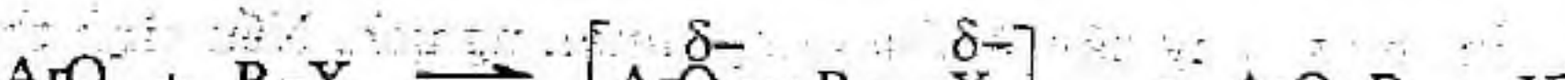
Mặt khác, nếu mạch ankyl trong điankyl sunfat càng dài thì khả năng phản ứng của chúng càng kém.



Phương pháp này cũng chỉ thuận tiện với đimetyl sunfat. Để có mạch ankyl dài hơn thì thường dùng ankyl halogenua làm tác nhân ankyl hoá. Thí dụ:

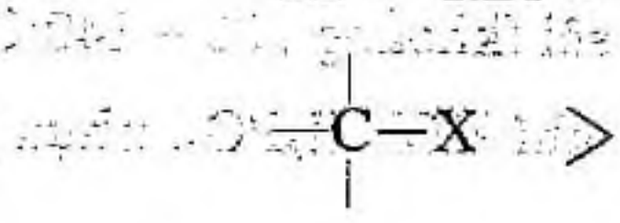


Phản ứng cũng xảy ra theo cơ chế thế nucleophin:



Ở đây, về khả năng phản ứng:

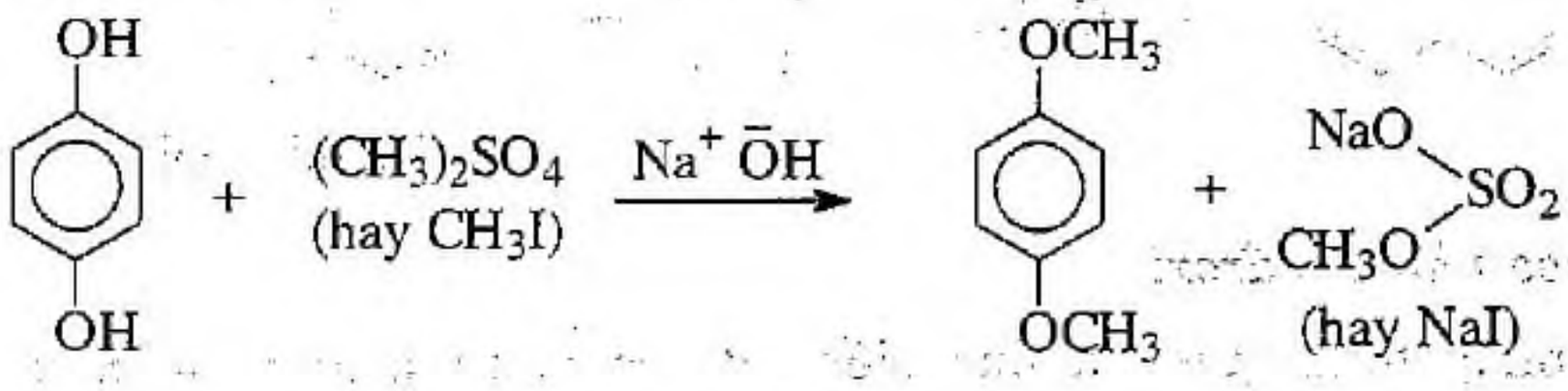
RI > RBr > RCl

và 

Sau đây là một vài thí dụ về điều chế ete có ứng dụng trong thực tế:

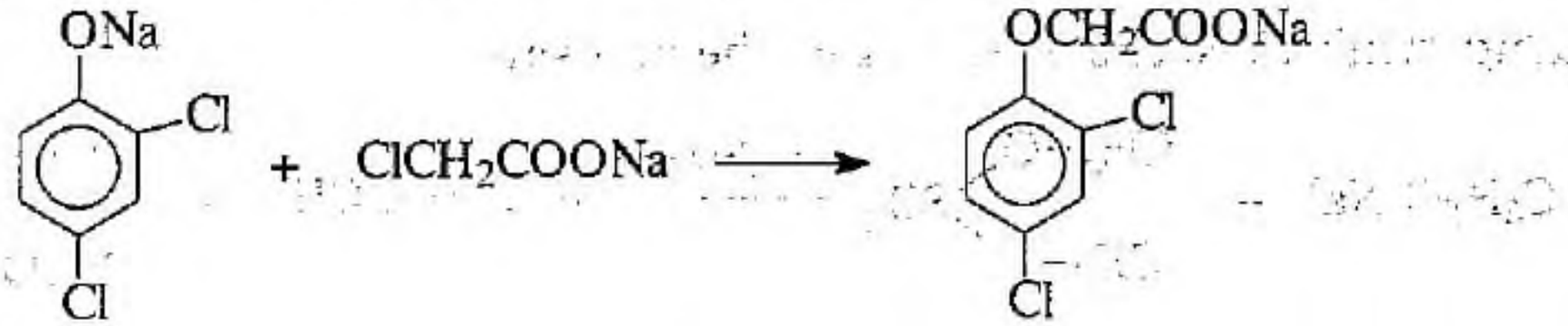
http://issuu.com/daykemquynhon

+ 1,4-Đimetoxibenzen:



1,4-Đimetoxibenzen là chất có mùi hương sen.

+ 2,4-D (tức là axit 2,4-điclophenoxiaxetic):



2,4-D là một chất có tác dụng điều hoà sinh trưởng thực vật.

Ngoài ra, cũng có thể dùng một số hợp chất khác như điazometan hay metyl-p-toluen sunfonat (p-$CH_3C_6H_4SO_3CH_3$) làm tác nhân metyl hoá nhóm hiđroxi của ancol hay phenol thành ete.

$$ROH + CH_2N_2 \longrightarrow ROCH_3 + N_2$$

$$C_6H_5OH + p\text{-}CH_3C_6H_4SO_3CH_3 \longrightarrow C_6H_5OCH_3 + p\text{-}CH_3C_6H_4SO_3H$$

3.2.3. Axyl hoá nhóm hiđroxi – Phương pháp tổng hợp este

Phản ứng axyl hoá nhóm hiđroxi của ancol hay phenol cũng được gọi là phản ứng este hoá. Phương pháp phổ biến nhất là tác dụng của axit cacboxylic (tác nhân axyl hoá) với ancol.

Bằng phương pháp đánh dấu nguyên tử (thí dụ dùng oxi 18 ở phân tử ancol) người ta đã xác nhận rằng phân tử nước được tách ra trong phản ứng este hoá ở trên từ hiđro của ancol và nhóm hiđroxi của phân tử axit cacboxylic.

Mặt khác, cần chú ý rằng đây là phản ứng thuận nghịch. Nếu bình thường chỉ trộn ancol với axit cacboxylic thì phải kéo dài hàng năm mới đạt tới trạng thái cân bằng và hiệu suất este tối đa cũng chỉ đạt tới 60 – 65%. Vì vậy, cần phải có những biện pháp thích hợp để đẩy nhanh quá trình và nâng cao hiệu suất este. Đó là:

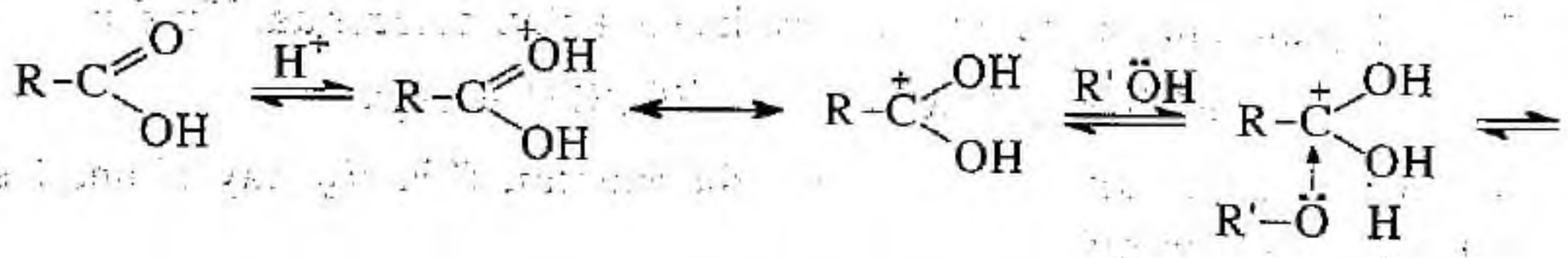
– Đun nóng hỗn hợp phản ứng, thông thường ở nhiệt độ sôi (khoảng 100 ÷ 140°C).

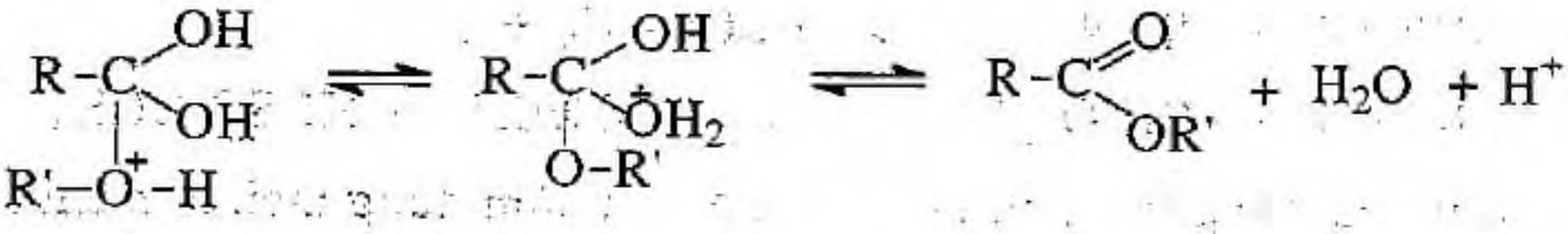
– Sử dụng xúc tác, thường là xúc tác axit như H_2SO_4, khí HCl, H_3PO_4, nhựa trao đổi ion loại axit, các oxit kim loại, silicat, zeolit,...

Cơ chế phản ứng este hoá với xúc tác axit như sau:

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com





Lượng axit làm xúc tác ở đây chỉ cần chút ít để khơi mào phản ứng. Nếu axit này dùng quá dư thì sẽ làm mất tính hoạt hoá của phản ứng, bởi vì lúc đó lượng dư axit sẽ phản ứng cả với ancol theo kiểu $R\ddot{O}H \xrightarrow{H^+} R\text{-}\dot{O}H_2$ và như vậy ancol không còn khả năng kết hợp với phân tử axit cacboxylic đã proton hoá.

Thông thường este hoá với axit cacboxylic thơm cần lượng xúc tác axit nhiều hơn so với khi tiến hành phản ứng với axit cacboxylic béo.

– Dùng dư một trong hai chất tham gia phản ứng, thông thường dùng dư ancol.

– Giảm nồng độ chất tạo thành trong phản ứng.

Ở đây, nếu este tạo thành có nhiệt độ sôi thấp thì người ta tách nó ra khỏi hỗn hợp ngay trong quá trình phản ứng, thí dụ như khi tổng hợp etylaxetat chẳng hạn:

$$CH_3COOH + C_2H_5OH \overset{H^+}{\rightleftharpoons} CH_3COOC_2H_5 + H_2O$$

Nếu este có nhiệt độ sôi cao hơn nước thì phải tách nước ra khỏi hỗn hợp trong quá trình phản ứng. Trường hợp này, nếu este và ancol đều không tan trong nước và nhẹ hơn nước thì người ta dùng một dụng cụ gọi là "bẫy" để loại nước, thí dụ khi tổng hợp butyl axetat hay isoamyl axetat (dầu chuối).

$$CH_3COOH + (CH_3)_2CHCH_2CH_2OH \overset{H_2SO_4}{\rightleftharpoons} CH_3COOCH_2CH_2CH(CH_3)_2 + H_2O$$

Nhưng nếu este nhẹ hơn nước thì phải thêm cấu tử thứ ba vào để tạo hỗn hợp đẳng phí với nước và trên cơ sở đó tách nước ra dễ dàng trong quá trình phản ứng, thí dụ như khi tổng hợp đietyl phtalat (DEP):

Cấu tử thứ ba cần thêm vào để tạo hỗn hợp đẳng phí với nước tạo thành thường là $CHCl_3$, CCl_4 hay benzen.

Ngoài ra, có thể tổng hợp este theo một số phương pháp khác:

+ Phản ứng của ancol hay phenol với anhidrit axit hay halogenua axit. Thí dụ:

$$C_6H_5OH + (CH_3CO)_2O \xrightarrow{H_3PO_4} C_6H_5OCOCH_3 + CH_3COOH$$

$$C_2H_5OH + CH_3COCl \longrightarrow CH_3COOC_2H_5 + HCl$$

Phản ứng este hoá loại này không thuận nghịch.

http://issuu.com/daykemquynhon

+ Phản ứng giữa muối của axit cacboxylic với ankyl halogenua. Thí dụ:

$$RCOOAg + R'X \longrightarrow RCOOR' + AgX$$

+ Phản ứng giữa axit cacboxylic với điazometan (CH_2N_2) hay đimetyl sunfat [$(CH_3O)_2SO_2$] để cho các metyl este:

$$RCOOH + CH_2N_2 \longrightarrow RCOOCH_3 + N_2$$

$$RCOOH + (CH_3O)_2SO_2 \longrightarrow RCOOCH_3 + HOSO_2OCH_3$$

Các este được sử dụng trong nhiều lĩnh vực như làm dung môi, làm chất thơm,... và được dùng cả trong tổng hợp hữu cơ.

3.3. TẠO LIÊN KẾT CACBON – LƯU HUỲNH

3.3.1. Nguyên lí chung

Một mặt, tương tự như oxi, lưu huỳnh có thể tạo hai liên kết đơn với hai nguyên tử bên cạnh, ở dạng $\geqslant C-S-C\leqslant$ hay $\geqslant C-S-H$, tức là dạng sunfua.

Liên kết loại này được tạo thành bởi sự tương tác của C–electrophin với S–nucleophin. Thí dụ:

$$2R–X + Na_2S \longrightarrow R–S–R + 2NaX$$

$$R–X + NaSH \longrightarrow R–SH + NaX$$

Mặt khác, lưu huỳnh lại khác với oxi ở chỗ nó có thể tồn tại ở các mức oxi hoá khác nhau. Vì vậy, có thể tạo nên liên kết C–S bằng sự tương tác S–electrophin với C–nucleophin để tạo ra các hợp chất ở dạng axit sunfonic $\left(\geqslant C-SO_2X\right)$ hay sunfon $\left(\geqslant C-SO_2-C\leqslant\right)$. Thí dụ:

$$CH_3(CH_2)_{11}\overset{\delta-}{}\overset{\delta+}{MgBr} + \overset{\delta+}{S}(=O)(=O)=\overset{\delta-}{O} \longrightarrow CH_3(CH_2)_{11}SO_2H \quad (S \text{ hoá trị } +4)$$

$$Ph–H + SO_3 \longrightarrow Ph–SO_3H$$

$$Ph–\overset{\delta+}{S}O_2Cl + \overset{\delta-}{Ph}–H \xrightarrow{FeCl_3} Ph–SO_2–Ph$$

(Lưu huỳnh hoá trị +6)

3.3.2. Sunfo hoá hiđrocacbon thơm – Tổng hợp các axit aryl sunfonic

a) Cơ sở lí thuyết

Sunfo hoá là phản ứng đưa nhóm sunfo (–SO_3H) vào hợp chất hữu cơ. Các hợp chất cung cấp nhóm sunfo đó được gọi là tác nhân sunfo hoá; thường là axit sunfuric (H_2SO_4 hay $SO_3.H_2O$), oleum (H_2SO_4 chứa một lượng SO_3), bản thân SO_3, axit closunfonic ($ClSO_3H$), phức sunfonic hoá ($ClSO_3H$–H_2NCONH_2– H_2NCHO), axit sunfamic (H_2N–SO_3H), Piriđin sunfotrioxit ($C_5H_5N.SO_3$), Đioxan-sunfotrioxit ($C_4H_8O_2.SO_3$),...

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Tốc độ quá trình sunfo hoá, độ sâu, thành phần và hiệu suất sản phẩm phụ thuộc vào cấu trúc chất đầu, bản chất tác nhân sunfo hoá và điều kiện phản ứng. Sunfo hoá là quá trình toả nhiệt. Thí dụ: Nhiệt toả ra khi sunfo hoá Đođexylbenzen như sau:

Tác nhân sunfo hoá	SO_3 (hơi)	SO_3 (lỏng)	oleum (20%, SO_3)	H_2SO_4 (98%)
Nhiệt phản ứng (Kj/kg)	2124	1600,6	1265,4	1005,6

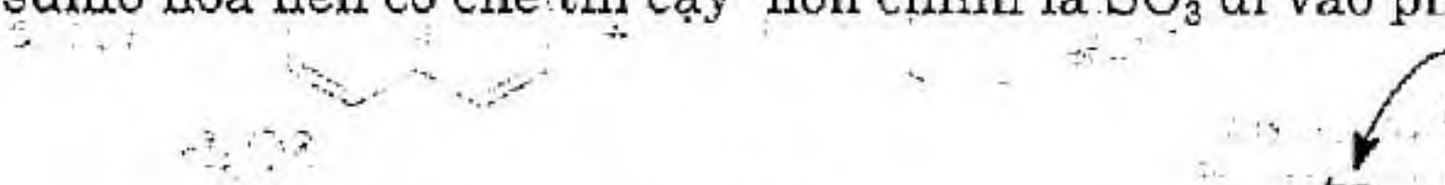
Phản ứng sunfo hoá là quá trình thuận nghịch. Phản ứng nghịch (đesunfo hoá) thường được tăng tốc nhờ xúc tác axit và được thực hiện ở nhiệt độ cao.

Sản phẩm phụ của phản ứng sunfo hoá thường là sunfon ($-SO_2-$), axit polisunfonic, các sản phẩm oxi hoá, đeankyl hoá và đồng phân hoá.

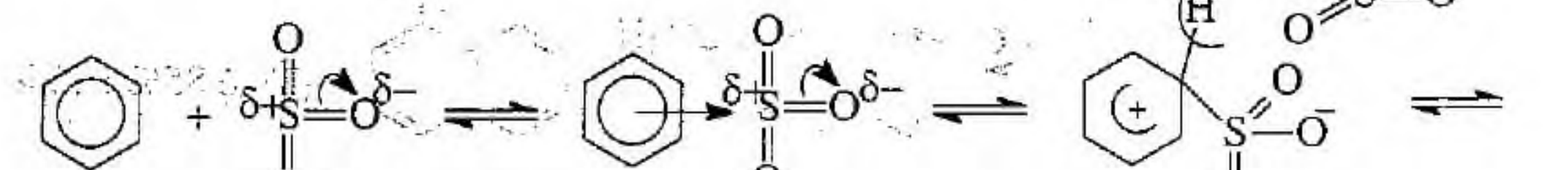
Khó khăn cơ bản về mặt kĩ thuật là làm sao đảm bảo chế độ nhiệt tối ưu và nồng độ tối thiểu của axit sunfuric cũng như cách phân tách sản phẩm phản ứng. Để khắc phục các khó khăn và giải quyết các vấn đề đặt ra người ta sử dụng sự đun nóng gián tiếp (hơi nước hoặc dầu đun nóng), tách nước tạo ra trong phản ứng hoặc từng thời gian bổ sung thêm axit sunfuric, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước rồi làm lạnh để tách các sunfo axit hoặc thêm muối ăn vào để tách axit sunfonic ra ở dạng bột nhão.

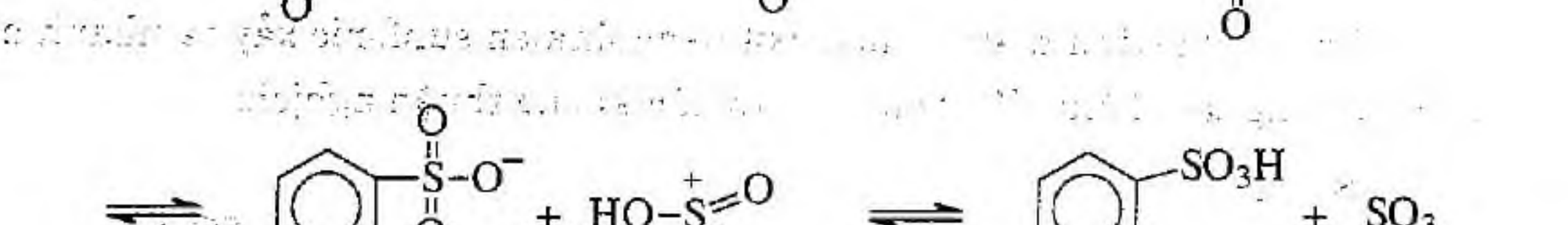
b) Sunfo hoá hiđrocacbon thơm và dẫn xuất

Benzen cũng như các hiđrocacbon thơm khác được sunfo hoá tương đối dễ dàng. Thí dụ: Từ benzen và axit sunfuric 98% ở 80 ÷ 100°C có thể nhận được axit benzen sunfonic với hiệu suất cao.



Phản ứng diễn ra theo cơ chế thế electrophin:

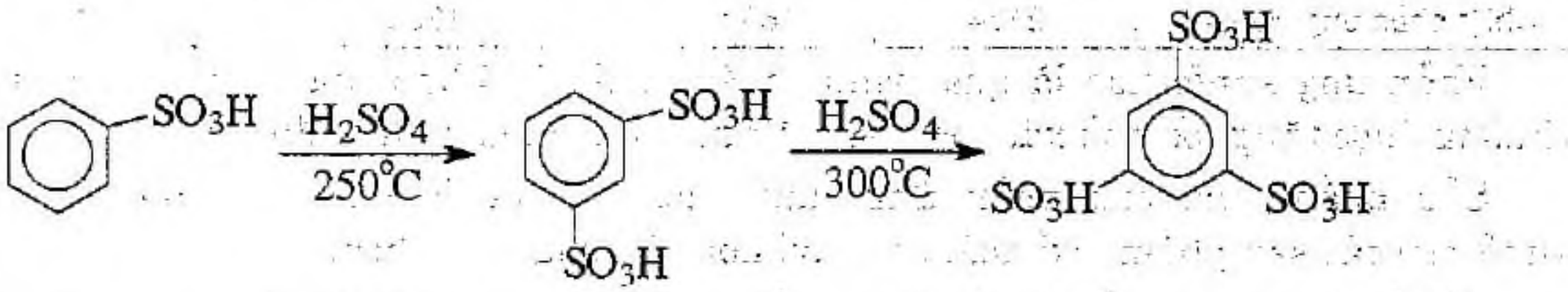




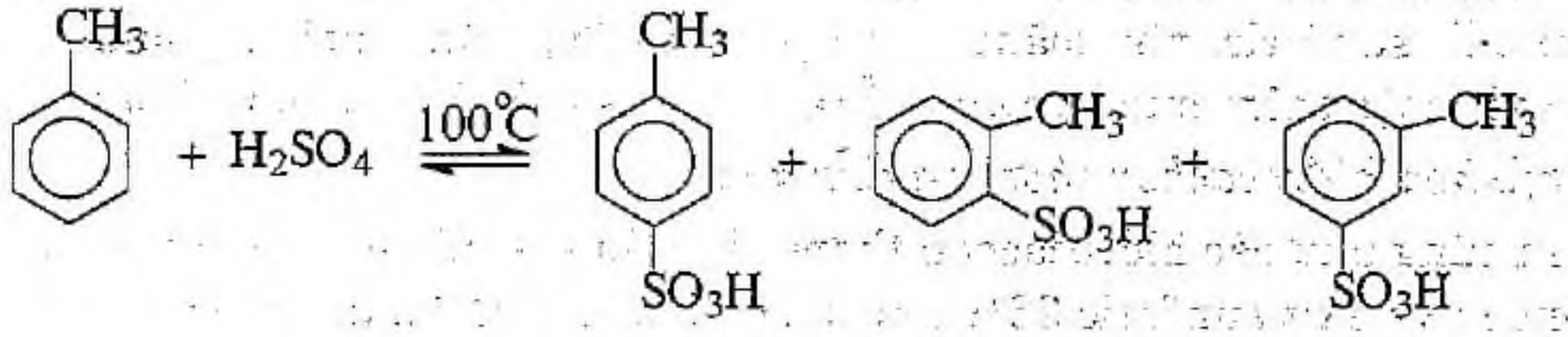
Vì có thể coi H_2SO_4 chính là $SO_3.H_2O$ và như đã biết, có thể sử dụng trực tiếp SO_3 làm tác nhân sunfo hoá nên cơ chế tin cậy hơn chính là SO_3 đi vào phản ứng:

http://issuu.com/daykemquynhon

Nhóm sunfonic ($-SO_3H$) là nhóm thế loại 2 nên khi đã gắn vào vòng benzen nó gây khó khăn cho sự thế tiếp theo và định hướng meta cho tác nhân electrophin vào sau. Vì vậy, muốn nhận được các axit benzendisunfonic hay benzentrisunfonic phải tiến hành phản ứng trong điều kiện khắc nghiệt hơn:



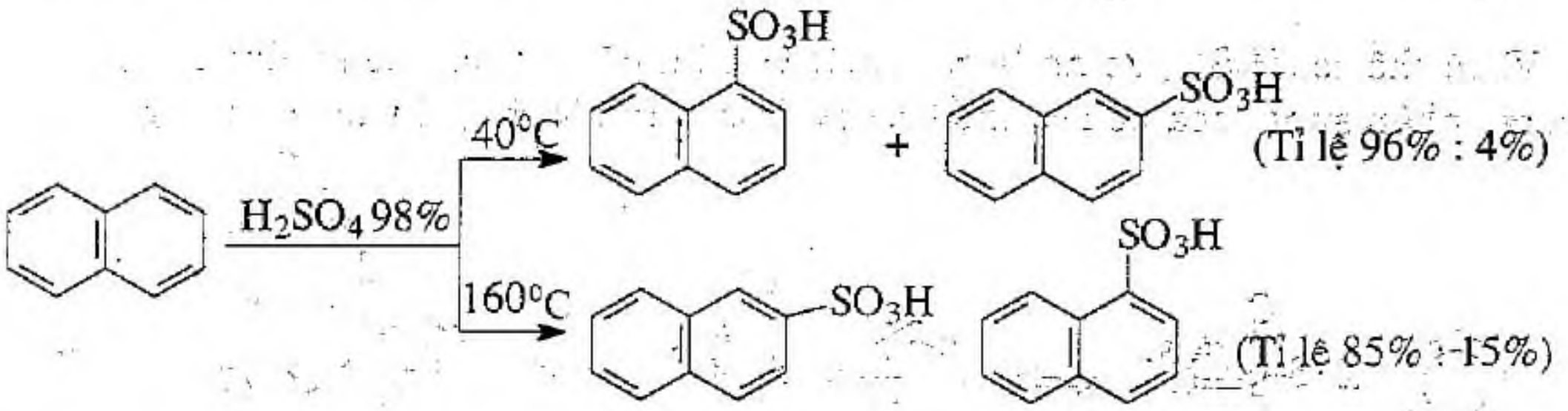
Sunfo hoá toluen bằng axit sunfuric ở 100°C xảy ra dễ dàng hơn benzen và có thể cho hỗn hợp của cả ba đồng phân, nhưng trong đó đồng phân para là chính:



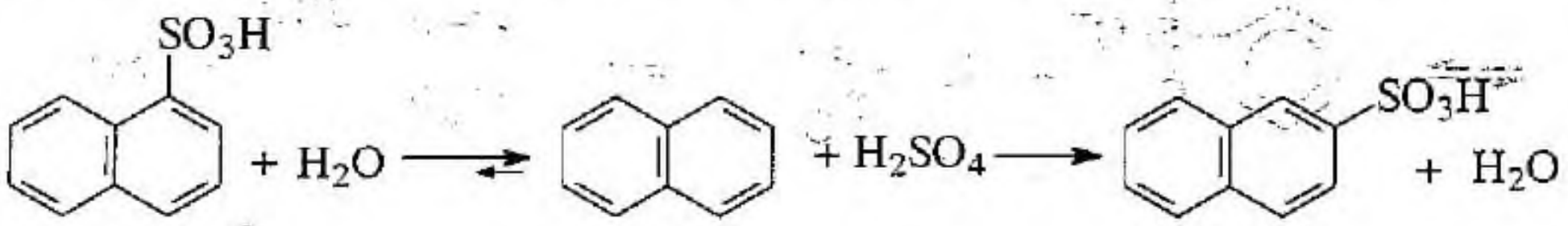
[(78,7%) : (13,3%) : (8%)]

Ngoài ra, tỉ lệ các đồng phân còn phụ thuộc vào nhiệt độ tiến hành phản ứng và tác nhân sunfo hoá.

Naphtalen được sunfo hoá cũng dễ dàng hơn benzen. Thông thường sunfo hoá naphtalen có thể nhận được hỗn hợp nhiều đồng phân mà tỉ lệ của chúng phụ thuộc vào nhiệt độ, nồng độ tác nhân sunfo hoá và thời gian phản ứng. Chẳng hạn, sunfo hoá naphtalen bằng H_2SO_4 98% ở nhiệt độ thấp (40 ÷ 80°C) thì nhận được chủ yếu đồng phân α, nhưng ở nhiệt độ cao (160 ÷ 180°C) lại nhận được đồng phân β là chính:



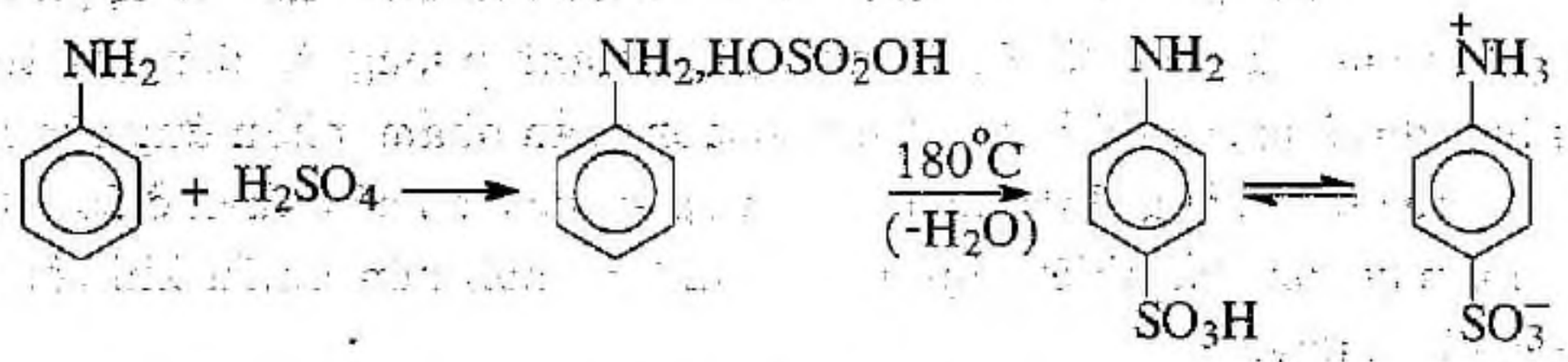
Ở nhiệt độ cao, quá trình đesunfo hoá axit α-naphtalen sunfonic xảy ra nhanh hơn, và do vậy, phản ứng tạo thành đồng phân β trở nên không thuận nghịch:



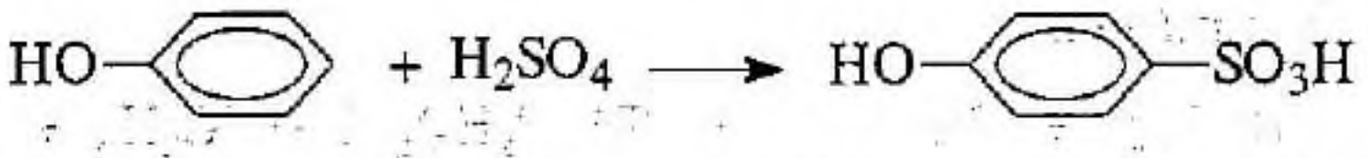
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

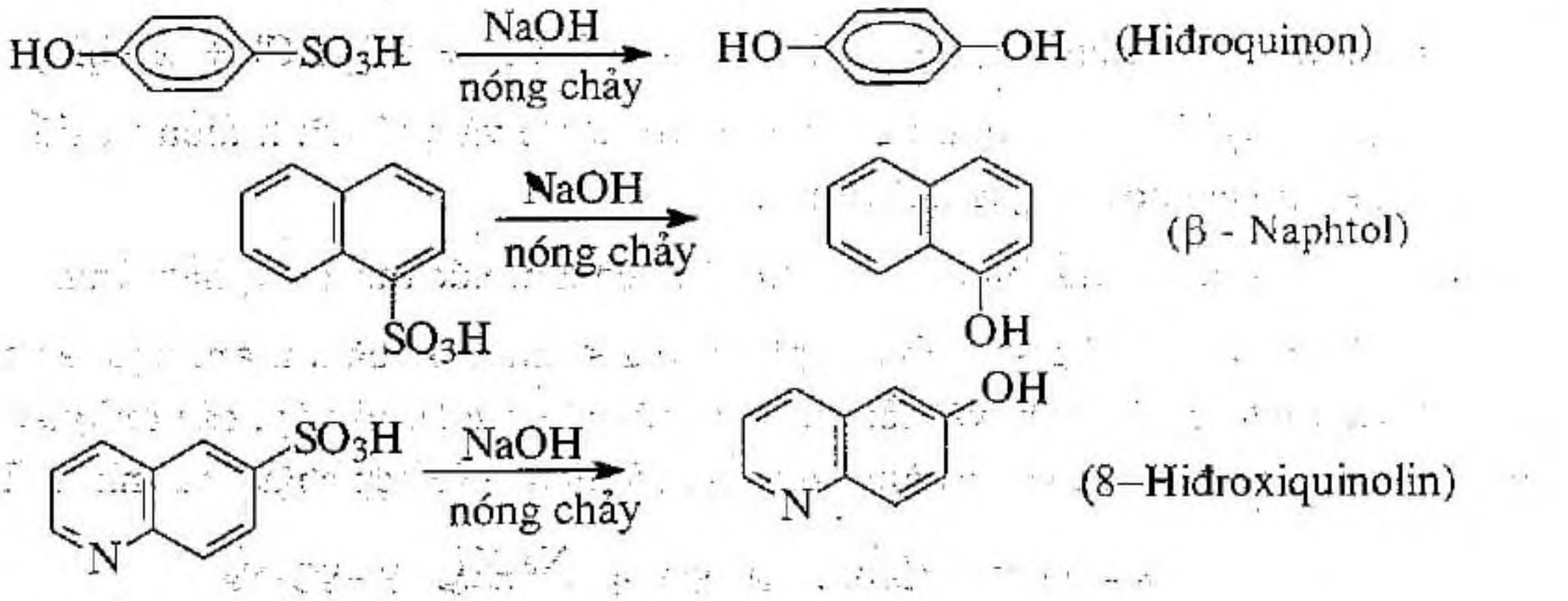
Anilin được sunfo hoá trong điều kiện hết sức dễ dàng. Chẳng hạn, sunfo hoá anilin bằng H_2SO_4 98% ở 180°C sẽ nhận được axit sunfanilic – một nguyên liệu quan trọng trong sản xuất phẩm nhuộm và các chất chỉ thị màu:



Phenol cũng được sunfo hoá trong điều kiện rất nhẹ nhàng bởi axit sunfuric đặc (98%). Thí dụ:



Các axit arylsunfonic có thể tham gia phản ứng kiềm chảy để chuyển thành các phenol tương ứng. Thí dụ:

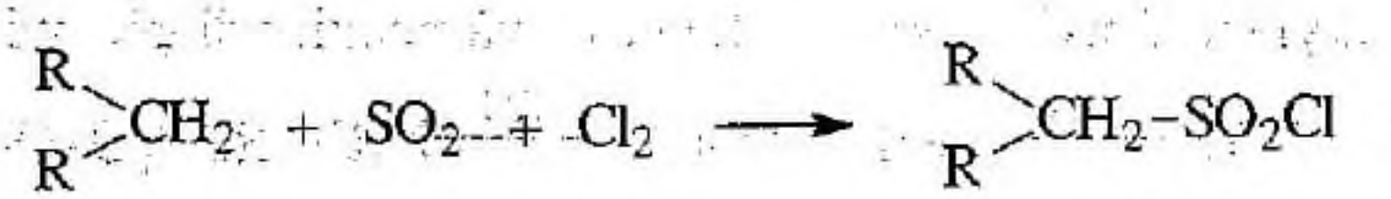


3.3.3. Sunfoclo hoá và sunfooxi hoá ankan

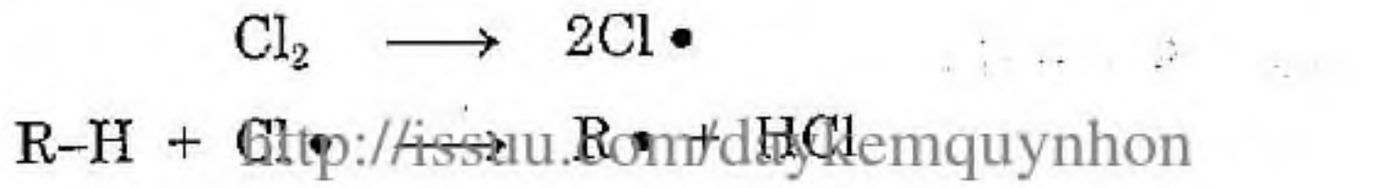
Phản ứng sunfo hoá hiđrocacbon thơm bằng axit sunfuric xảy ra rất dễ dàng, nhưng với ankan thì hầu như không thể sunfo hoá bằng axit sunfuric được. Vì vậy, để đưa nhóm sunfonic ($-SO_3H$) vào phân tử ankan người ta phải đi bằng con đường gián tiếp, mà thường là sunfo clo hoá hoặc sunfo oxi hoá ankan.

a) Sunfo clo hoá ankan

Phản ứng sunfo clo hoá ankan là sự tác dụng đồng thời của SO_2 và Cl_2 với ankan dưới ánh sáng tử ngoại.



Phản ứng diễn ra theo cơ chế gốc:



http://issau.com/daykemquynhon

$$R\bullet + SO_2 \longrightarrow RSO_2\bullet$$

$$RS^{\bullet}O_2 + Cl_2 \longrightarrow RSO_2Cl + Cl\bullet$$

Vì oxi phản ứng với gốc ankyl nhanh hơn 10^4 lần so với SO_2 nên trong phản ứng cần ngăn chặn sự có mặt của oxi. Nhiệt độ cũng gây ra ảnh hưởng lớn đến quá trình sunfo hoá. Nếu nhiệt độ càng cao thì hàm lượng clo trong sản phẩm phản ứng cũng càng cao. Vì vậy, trong thực tế thường thực hiện phản ứng sunfo clo hoá ankan ở 20 ÷ 30°C. Hơn nữa phản ứng này còn toả nhiệt mạnh (gần 126 Kj/mol) nên nhiều khi còn phải làm lạnh hỗn hợp phản ứng.

Cũng có thể thay ánh sáng tử ngoại bằng các chất tạo gốc như điazometan, triphenylmetan, tetraetyl chì... Dưới đây giới thiệu phản ứng sunfo clo hoá ankan được xúc tác bởi tetraetyl chì như sau:

$$Pb(C_2H_5)_4 + Cl_2 \longrightarrow {}^{\bullet}Pb(C_2H_5)_2Cl + {}^{\bullet}C_2H_5 + C_2H_5Cl$$

$$^{\bullet}Pb(C_2H_5)_2Cl + Cl_2 \longrightarrow Pb(C_2H_5)_2Cl_2 + Cl^{\bullet}$$

$$Pb(C_2H_5)_2Cl_2 + Cl\bullet \longrightarrow PbCl_2 + C_2H_5Cl + {}^{\bullet}C_2H_5$$

Tổng quát: $Pb(C_2H_5)_4 + 2Cl_2 \longrightarrow PbCl_2 + 2C_2H_5Cl + 2\,{}^{\bullet}C_2H_5$

Các gốc ankyl lại phản ứng ngay với phân tử clo và quá trình diễn ra tiếp theo như phản ứng sunfo clo hoá quang hoá ở trên.

Ngoài ra, cũng có thể dùng các peoxit hữu cơ làm xúc tác cho phản ứng.

Cần chú ý rằng trong sản phẩm phản ứng sunfo clo hoá ankan, nguyên tử clo liên kết trực tiếp với lưu huỳnh, và liên kết này rất phân cực. Vì vậy, các ankylsunfoclorua rất có khả năng phản ứng và dễ dàng chuyển hoá thành các hợp chất khác nhau. Thí dụ:

$$R\text{-}SO_2Cl \xrightarrow{H_2O} R\text{-}SO_3H \xrightarrow{NaOH} R\text{-}SO_3Na$$

$$R\text{-}SO_2Cl \xrightarrow{NaOH} R\text{-}SO_3Na$$

b) Sunfo oxi hoá ankan

Phản ứng sunfo oxi hoá ankan là sự tương tác đồng thời của SO_2 và oxi vào ankan dưới ánh sáng tử ngoại.

$$R\text{–}H + SO_2 + 1/2O_2 \xrightarrow{h\nu} R\text{–}SO_3H$$

Phản ứng cũng xảy ra theo cơ chế gốc. Ban đầu dưới tác dụng của ánh sáng tử ngoại hay chất khơi mào, gốc ankyl được tạo thành. Sau đó quá trình diễn ra qua các bước tạo thành gốc ankyl sunfonyl, ankyl sunfopeoxit và peoxit với gốc mới:

$$R^{\bullet} + SO_2 \longrightarrow RS^{\bullet}O_2 \xrightarrow{O_2} RSO_2\text{–}O\text{–}O^{\bullet} \xrightarrow{RH} R^{\bullet} + RSO_2O\text{–}O\text{–}H,$$

$$RSO_2OOH \longrightarrow RSO_2O^{\bullet} + {}^{\bullet}OH$$

$$RSO_2O^{\bullet} + RH \longrightarrow RSO_3H + R^{\bullet}$$

$$RH + \bullet OH \longrightarrow R\bullet + H_2O$$

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Trong thực tế, có thể thay ánh sáng tử ngoại bằng các chất tạo gốc hoặc cùng với ánh sáng tử ngoại có bổ sung thêm các chất tạo gốc.

Phản ứng sunfo-oxi hoá ankan có ưu điểm hơn phản ứng sunfo clo hoá ở chỗ oxi rẻ hơn clo, lại tránh được sự độc hại và ăn mòn thiết bị.

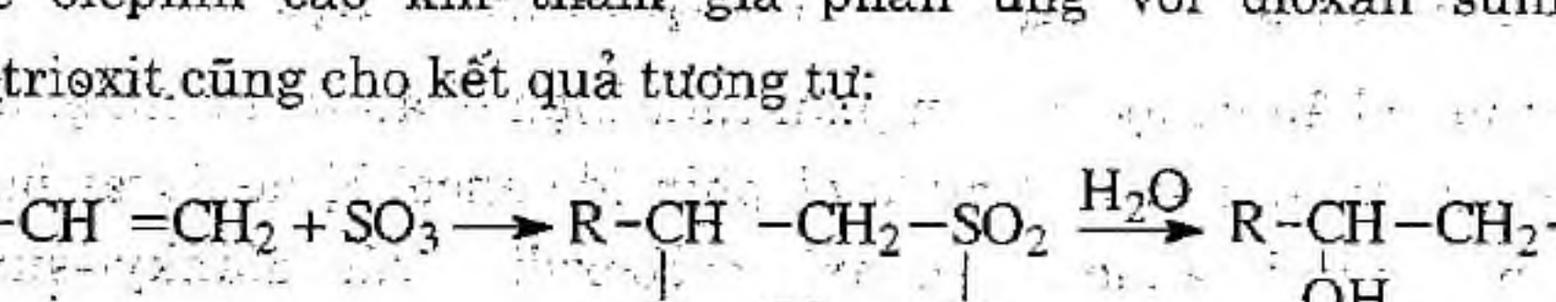
c) Ý nghĩa của phản ứng sunfo clo hoá và sunfo oxi hoá ankan

Như đã biết, trước đây người ta thực hiện sunfo hoá các ankyl benzen mạch dài, như đođexylbenzen chẳng hạn, bằng axit sunfuric một cách dễ dàng và sử dụng sản phẩm làm chất giặt rửa. Nhưng các chất giặt rửa loại này gây ra sự ô nhiễm môi trường vì chúng rất bền vững và không bị phân huỷ bởi các vi khuẩn trong đất.

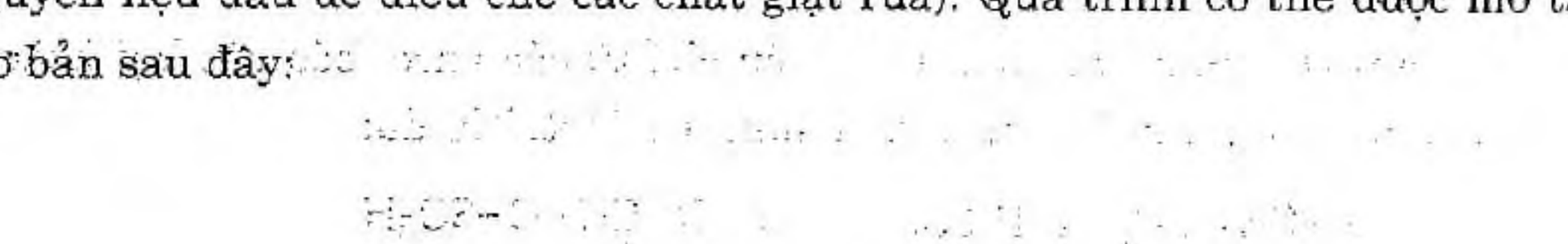
Ngày nay các chất giặt rửa loại trên đã bị cấm sử dụng. Trong khi đó, thông qua sunfo clo hoá hay sunfo oxi hoá các ankan mạch dài (10 ÷ 20 cacbon, được tách ra từ dầu mỏ và sự chế biến dầu mỏ) cũng nhận được các chất giặt rửa tương tự, vừa rẻ vừa không gây ô nhiễm môi trường (vì các paraphin được một số loại vi khuẩn phân huỷ).

3.3.4. Sơ lược về sunfo hoá olephin

Sunfo hoá olephin xảy ra dễ dàng hơn nhiều so với ankan. Chẳng hạn, tác dụng của SO_3 với etilen sẽ tạo ra ban đầu cacbylsunfat:



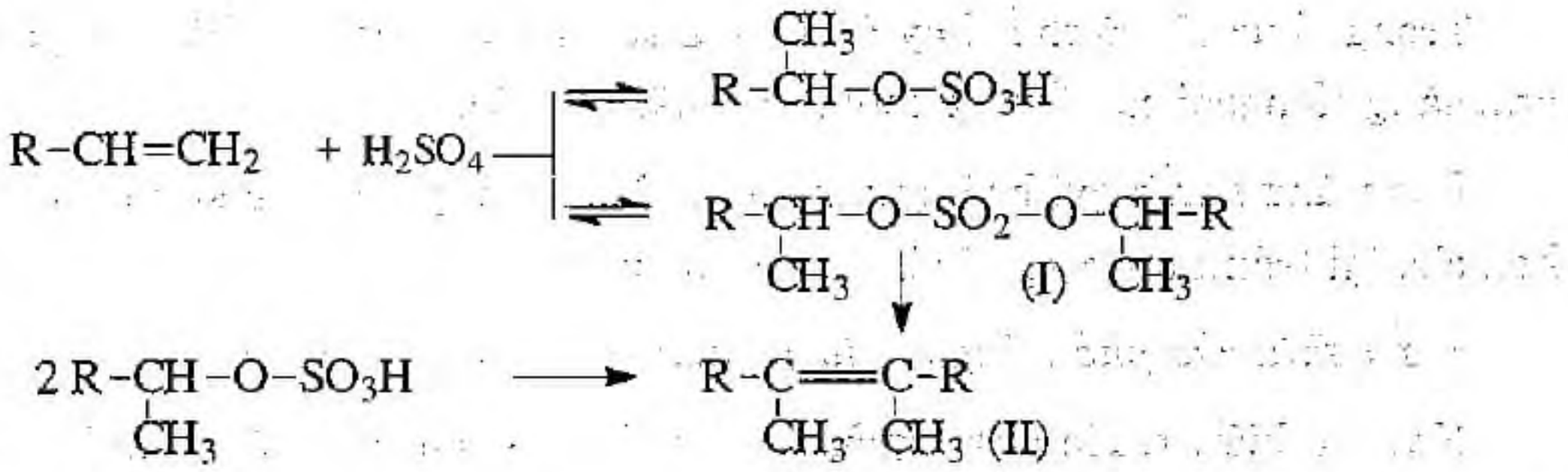
Sản phẩm này bị thuỷ phân lúc đầu thành axit etionic và cuối cùng thành axit izetionic:



Các olephin cao khi tham gia phản ứng với đioxan sunfotrioxit hay đioxan đisunfotrioxit cũng cho kết quả tương tự:

Khi sunfo hoá các α-olephin cao bằng H_2SO_4 98% nhận được các ankylsunfat bậc hai (nguyên liệu đầu để điều chế các chất giặt rửa). Quá trình có thể được mô tả bằng sơ đồ cơ bản sau đây:

http://issuu.com/daykemquynhon



Để tránh sự tạo thành sản phẩm polime hoá của (II) cần thực hiện phản ứng trong điều kiện nhẹ nhàng (Thông thường, nhiệt độ từ –15 đến +5°C; dung môi là n-pentan và tỉ lệ của nó với olephin là 1:1; tỉ lệ mol của H_2SO_4: olephin là 1,5:1,0).

3.3.5. Khái niệm về các chất hoạt động bề mặt

Các chất hoạt động bề mặt (HĐBM) là một nhóm hợp chất hữu cơ có những tính chất đặc biệt, và nhờ đó, chúng được sử dụng trong nhiều lĩnh vực của công nghiệp và đời sống như các chất nhũ hoá, các chất tuyển quặng; là thành phần cơ bản trong hỗn hợp giặt rửa hay phương tiện chống ăn mòn kim loại,...

Người ta phân biệt các chất hoạt động bề mặt thành 4 loại:

a) Các chất HĐBM anion

Đây là loại phổ biến nhất, chiếm tới 2/3 tổng số các chất HĐBM và được sử dụng chủ yếu để sản xuất các chất giặt rửa. Các chất thuộc loại này gồm: các Chất béo được sunfat hoá, các ankyl sunfat, các ankylaryl sunfonat và các ankyl sunfonat.

– Các ankyl sunfat: Chúng là các este của axit sunfuric có công thức chung R–O–SO_2ONa, trong đó R thường là mạch dài chứa từ 10 ÷ 20 cacbon. Nguyên liệu để điều chế chúng thường là các ancol bậc một hoặc bậc hai dãy béo có mạch dài hoặc các olephin mạch dài. Các ankyl sunfat lại được phân chia thành bậc một và bậc hai.

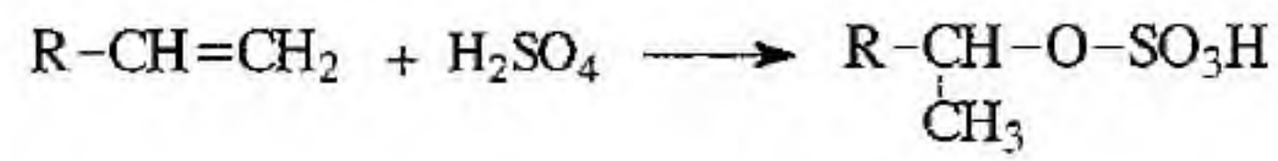
+ Các ankyl sunfat bậc một được điều chế từ các ancol béo bậc một chứa 12 ÷ 18C:

$$RCH_2OH + H_2SO_4 \rightleftharpoons RCH_2OSO_3H + H_2O$$

Để khắc phục sự thuỷ phân ngược lại cần phải thực hiện phản ứng ở nhiệt độ thấp. Sản phẩm phụ trong quá trình này thường là olephin (do ancol bị đehiđrat hoá), ete, các sản phẩm oxi hoá ancol (anđehit và axit cacboxylic), các điankyl-sunfat và sunfon,...

Ở đây tác nhân sunfat hoá thường là H_2SO_4 98%. Để tránh sự tạo thành điankyl sunfat thường phải dùng dư axit sunfuric và cho thời gian tiếp xúc ngắn.

+ Các ankyl sunfat bậc hai được điều chế từ các ancol béo bậc hai hoặc các α-olephin. Tác nhân sunfat hoá cũng là axit sunfuric 98%. Thí dụ:



http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Các sản phẩm phụ của quá trình này là diankyl sunfat, sản phẩm polime hoá, các olephin mới và sản phẩm đesunfo hoá;

$$2\,R{-}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}{-}O{-}SO_3H \xrightarrow{-H_2SO_4} R{-}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}{-}O{-}SO_2{-}O{-}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}{-}R \xrightarrow{-H_2SO_4} R{-}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{=}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{-}R$$

Để tránh sự tạo thành các sản phẩm phụ cần thực hiện phản ứng ở nhiệt độ thấp (từ –15°C đến + 5°C) và cần khuấy trộn mạnh.

– Các ankyl sunfonat: Thường được điều chế qua khâu trung gian là sunfo clo hoá hoặc sunfo oxi hoá ankan mạch dài (xem tiểu mục 3.3.3.).

$$RSO_2Cl + 2NaOH \longrightarrow RSO_3Na + NaCl + H_2O$$

$$RSO_2OH + 2NaOH \longrightarrow RSO_3Na + H_2O$$

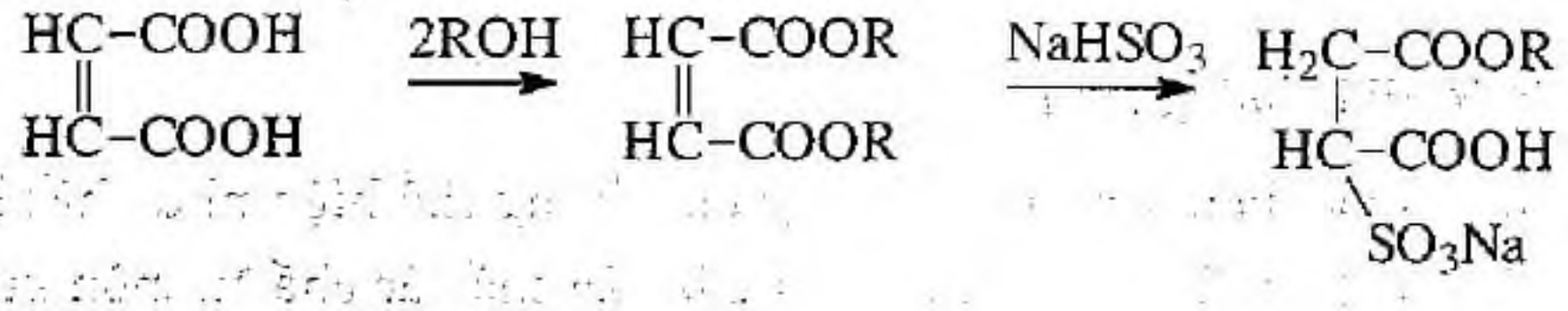
Thường sử dụng dung dịch NaOH 10 ÷ 15%. Sản phẩm được tách ra bằng cách cho bay hơi dung dịch (Sau khi đã tách ankan không phản ứng bằng cách để yên hỗn hợp phản ứng ở 95°C và tách muối ăn khi làm lạnh tiếp theo tới 5°C) sunfonat dưới áp suất thấp ở 160 ÷ 170°C.

– Các ankyl aryl sunfonat: Các aryl sunfonat không có đặc tính hoạt động bề mặt, nhưng các ankyl aryl sunfonat với mạch ankyl dài 11 – 14C lại là các chất hoạt động bề mặt rất tốt. Các ankylbenzen loại này trong thực tế được điều chế từ benzen và các olephin mạch dài (theo phản ứng Friedel – Crafts) rồi sau đó được sunfo hoá ở vòng benzen.

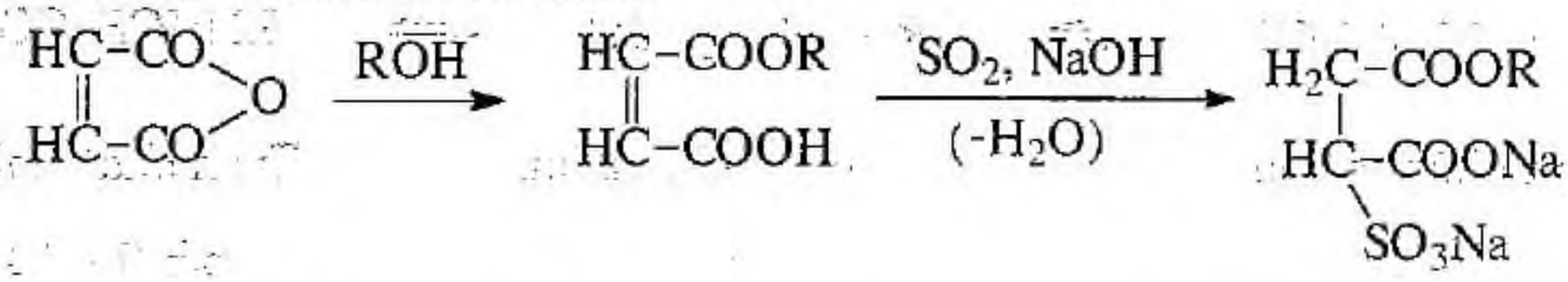
$$Ar{-}H \xrightarrow[AlCl_3]{RX \text{ hay } RCH{=}CH_2} Ar{-}R \xrightarrow{H_2SO_4} R{-}Ar{-}SO_3H \xrightarrow{NaOH} R{-}Ar{-}SO_3Na$$

Ngày nay các ankyl aryl sunfonat đã bị cấm sử dụng làm hỗn hợp các chất giặt rửa, vì chúng tích tụ lại trong đất và nước, gây ô nhiễm môi trường.

– Các chất HĐBM khác là este của axit sunfosucxinic.



Cũng có thể đi từ anhiđrit maleic:



b) Các chất HĐBM loại cation

Loại này chủ yếu được sử dụng làm chất chống ăn mòn kim loại, chống vi trùng và chất nhũ hoá. Các tính chất quan trọng của loại này được quyết định bởi điện tích

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

dương trên nguyên tử nitơ trong phân tử. Thuộc loại này là các amin béo, các amiđoimin, các điamin, các bazơ amoni bậc bốn, các amin vòng, imiđazolin, các muối piriđini, các photphoni và sunfoni,...

Tuỳ thuộc vào thành phần mà chúng là chất lỏng hay chất rắn, tan trong nước hay trong dầu. Chúng chỉ bền vững ở dưới 150°C. Nguyên liệu để tổng hợp chúng thường là các axit béo mạch dài:

$$RCOOH \xrightarrow{NH_3} RCOONH_4 \xrightarrow{-H_2O} RCONH_2 \xrightarrow{-H_2O} RC{\equiv}N \xrightarrow{+H_2} RCH_2NH_2$$

$$RNH_2 \xrightarrow{R'X} R\text{-}NH\text{-}R' \xrightarrow{R''X} R{-}\overset{\overset{R'}{|}}{\underset{\underset{R''}{|}}{N}} \xrightarrow{R'''X} \left[R{-}\overset{\overset{R'}{|}}{\underset{\underset{R''}{|}}{N}}{-}R'''\right]^+ X^-$$

c) Các chất HĐBM không ion hoá

Loại này được đặc trưng bởi sự có mặt nhóm ưa nước (OH, COOR) trong phân tử. Nhờ vậy mà chúng tan trong nước và thể hiện tính chất hoạt động bề mặt. Chúng được điều chế thường bằng phản ứng của etilenoxit với ancol hay axit cacboxylic hoặc amin.

$$ROH + n\left(\triangle^{O}\right) \longrightarrow RO(CH_2CH_2O)_nH$$

$$RCOOH + n\left(\triangle^{O}\right) \longrightarrow R{-}C(=O){-}O(CH_2CH_2O)_nH$$

$$RCOOH + HOCH_2CH_2OH \longrightarrow R{-}C(=O){-}OCH_2CH_2OH$$

$$R{-}N(H)(H) + n\left(\triangle^{O}\right) \longrightarrow R{-}N\begin{cases}(CH_2CH_2O)_xH\\(CH_2CH_2O)_yH\end{cases} \quad (x+y=n)$$

d) Các chất HĐBM lưỡng tính

Loại này tùy thuộc điều kiện môi trường mà chúng thể hiện như chất hoạt động bề mặt loại anion hay cation. Thường chúng cũng là các chất ức chế ăn mòn kim loại.

$$R\overset{+}{N}H_2CH_2COOH \rightleftharpoons R\overset{+}{N}H_2CH_2COO^- \rightleftharpoons RNHCH_2COO^-$$

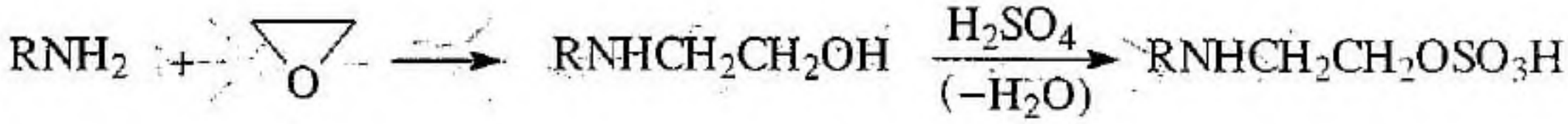
Tính chất cation	Tính chất không ion	Tính chất anion
pH ≤ 4	pH 4 – 9	pH 9 – 14

Sau đây là một vài thí dụ tổng hợp chúng:

$$RNH_2 + ClCH_2COOH \xrightarrow{-HCl} RNHCH_2COOH$$

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

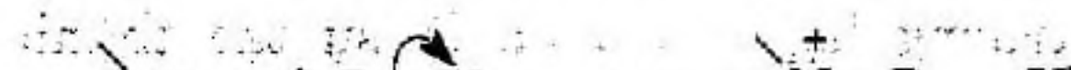


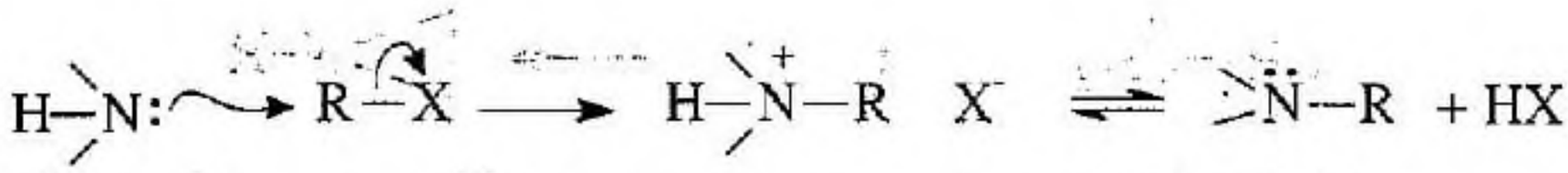
3.4. TẠO LIÊN KẾT CACBON – NITƠ

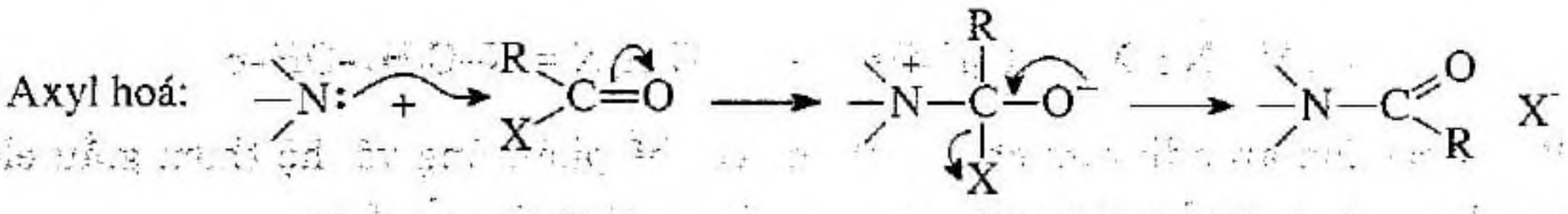
3.4.1. Nguyên lí chung

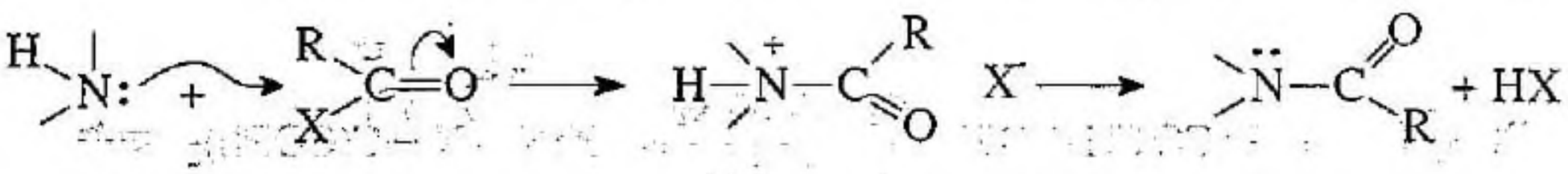
Nitơ có thể tạo ba liên kết đơn với ba nguyên tử khác $\left(-\overset{|}{\underset{|}{N}}\right)$ như trong amin chẳng hạn. Nó cũng có thể liên kết đôi với một nguyên tử này và kèm theo liên kết đơn với nguyên tử khác (–N=) như trong các hợp chất loại azometin chẳng hạn. Ngoài ra, nitơ còn có thể tạo liên kết ba (–C≡N) như trong nitrin.

Con đường tạo ra liên kết C–N phổ biến là sự tương tác của N–nucleophin với C–electrophin (vì trên nitơ có đôi electron tự do $-\ddot{N}<$). Thí dụ:

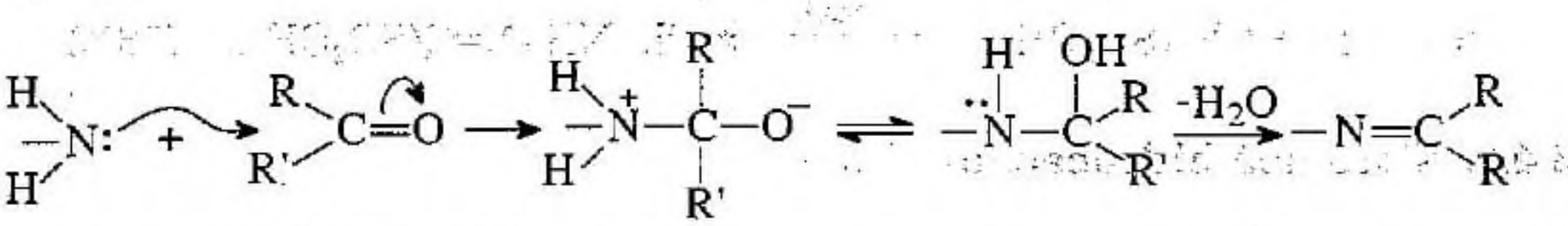








$$C_6H_5NH_2 + (CH_3CO)_2O \longrightarrow C_6H_5NHCOCH_3 + CH_3COOH$$

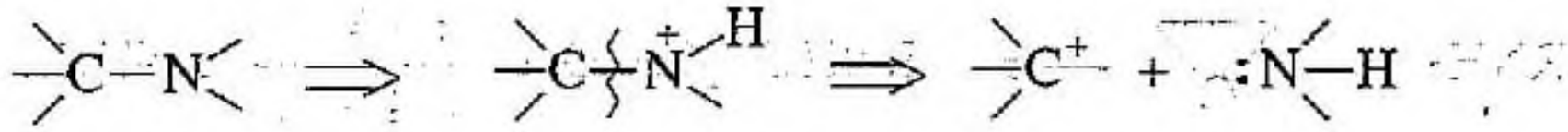


$$C_6H_5NH_2 + C_6H_5CHO \xrightarrow{-H_2O} C_6H_5N{=}CHC_6H_5$$

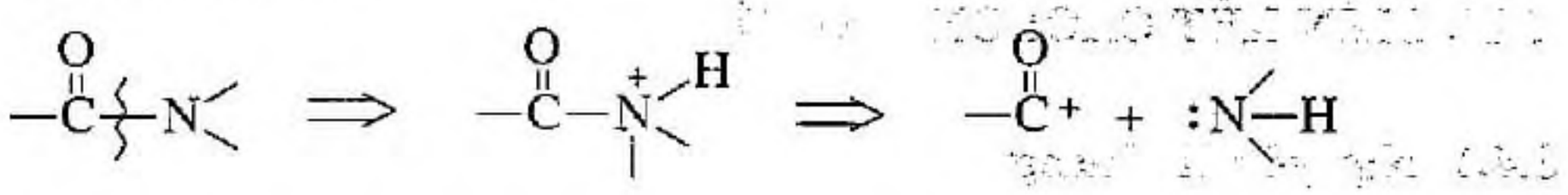
Từ đây cần thấy rằng khi bộ khung phân tử chứa nitơ amin $\left(-\overset{|}{\underset{|}{N}}\right)$ thì sự "chia cắt liên kết" đúng đắn hầu như luôn luôn là:

http://issuu.com/daykemquynhon

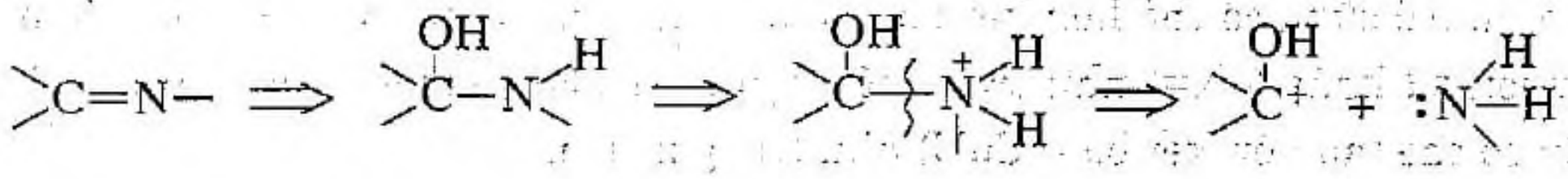
www.hoahocmoingay.com



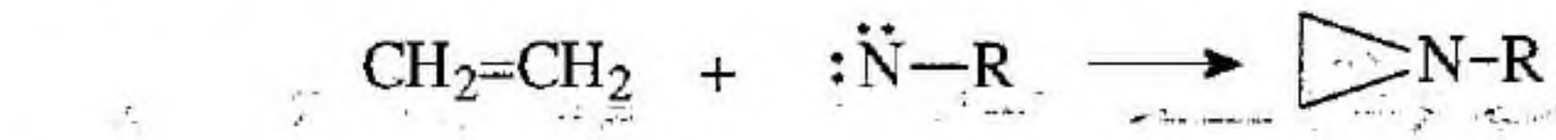
Tương tự đối với các amit:



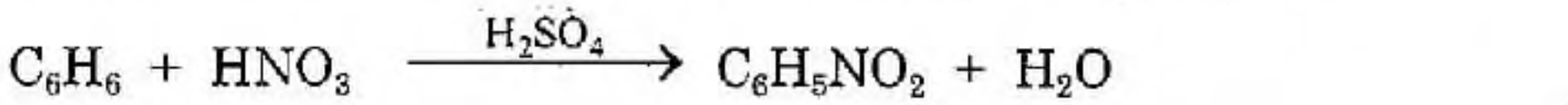
Đối với liên kết đôi cacbon – nitơ, sự "chia cắt liên kết" phổ biến như sau:



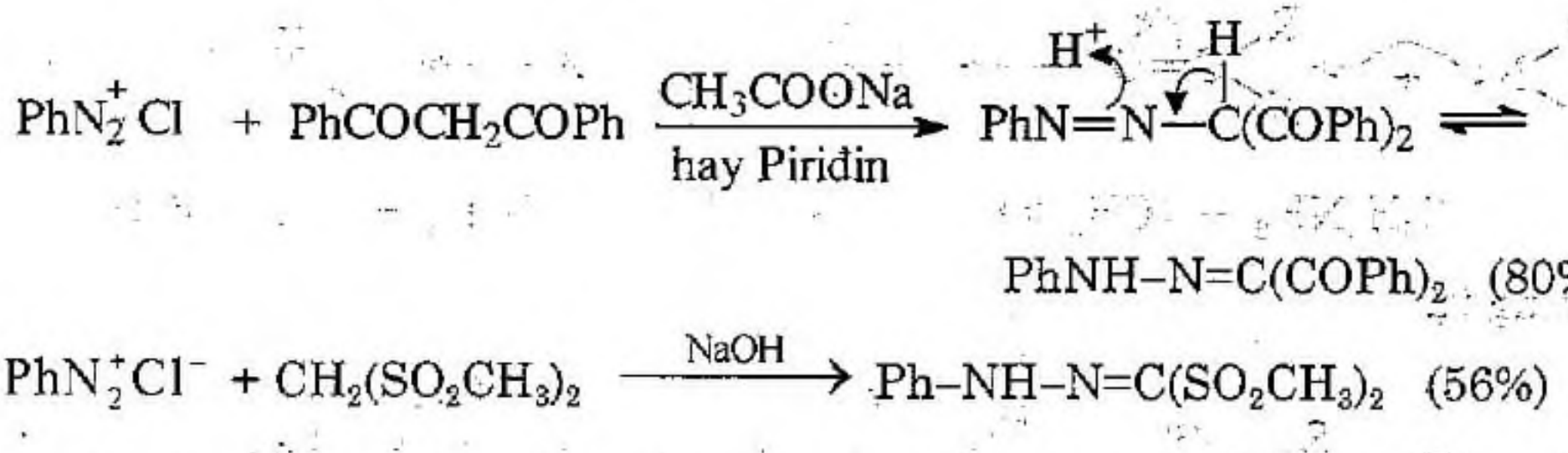
Liên kết cacbon-nitơ cũng có thể được tạo ra bởi sự tương tác của C–nucleophin với N–electrophin. Với các nitơ amin thì loại tương tác này ít có ý nghĩa. Thường chỉ được biết hai trường hợp phổ biến là sự tạo thành các aziriđin (loại etilenimin) từ các anken và nitren và sự chuyển vị Beckmann. Thí dụ:



Quan trọng và có ý nghĩa hơn là sự tương tác của N–electrophin (chủ yếu là $^+NO_2$, ^+NO và ArN_2^+) với C–nucleophin trong vòng thơm. Thí dụ:

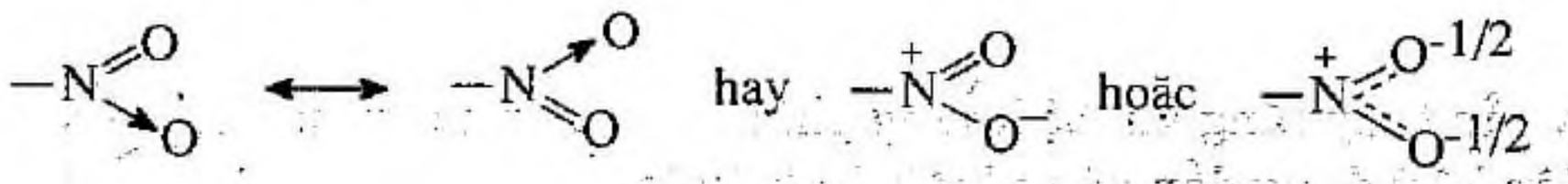


Riêng các ion arenđiazoni chẳng những có thể phản ứng với hệ thơm giầu electron mà còn tham gia vào cả phản ứng với enolat hay cacbanion ổn định.



3.4.2. Nitro hoá hiđrocacbon thơm

Nitro hoá là phản ứng đưa nhóm nitro (–NO_2) vào phân tử chất hữu cơ, trong đó tạo nên liên kết trực tiếp C–N. Ở đây cần hiểu cấu tạo của nhóm nitro như sau:



http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Tác nhân nitro hoá có thể là hỗn hợp axit nitric với axit sunfuric (HNO_3/ H_2SO_4), KNO_3 (hay $NaNO_3$)/H_2SO_4, bản thân axit nitric (HNO_3), $(CH_3CO)_2O$/ HNO_3 hay CH_3COONO_2, các oxit nitơ trong axit sunfuric,...

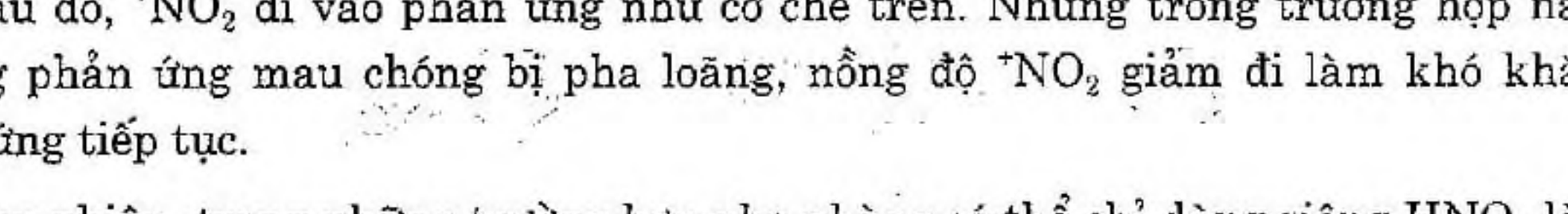
Phản ứng nitro hoá là phản ứng tỏa nhiệt nên thường được tiến hành trong khoảng nhiệt độ rộng ($-10^0C \div +120^0C$).

Hiđrocacbon thơm được nitro hoá một cách dễ dàng và phản ứng này có ứng dụng rộng rãi trong thực tế. Thí dụ:

$$C_6H_6 + HNO_3 \xrightarrow{H_2SO_4} C_6H_5NO_2 + H_2O$$

Phản ứng ở đây xảy ra theo cơ chế thế electrophin.

$$H\ddot{O}\text{-}NO_2 + \overset{+}{H}\bar{O}SO_2OH \rightleftharpoons H_2\overset{+}{\ddot{O}}\text{-}NO_2 + HSO_4^- \longrightarrow \overset{+}{N}O_2 + H_2O$$



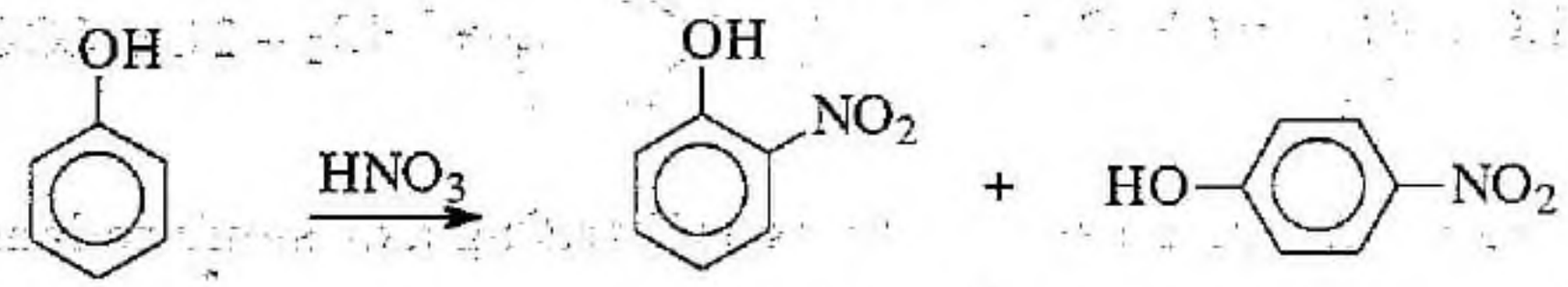
Như vậy, vai trò cuả axit sunfuric đặc ở đây chủ yếu là tạo điều kiện để sản sinh ra $^+NO_2$, tức là tác nhân electrophin trong phản ứng.

Trong trường hợp chỉ có riêng axit nitric thì cơ chế tạo ra ion nitroni như sau:

$$H\ddot{O}\text{-}NO_2 + H^+NO_3^- \longrightarrow H_2\overset{+}{\ddot{O}}\text{-}NO_2 + NO_3^- \longrightarrow \overset{+}{N}O_2 + H_2O$$

Sau đó, $^+NO_2$ đi vào phản ứng như cơ chế trên. Nhưng trong trường hợp này môi trường phản ứng mau chóng bị pha loãng, nồng độ $^+NO_2$ giảm đi làm khó khăn cho phản ứng tiếp tục.

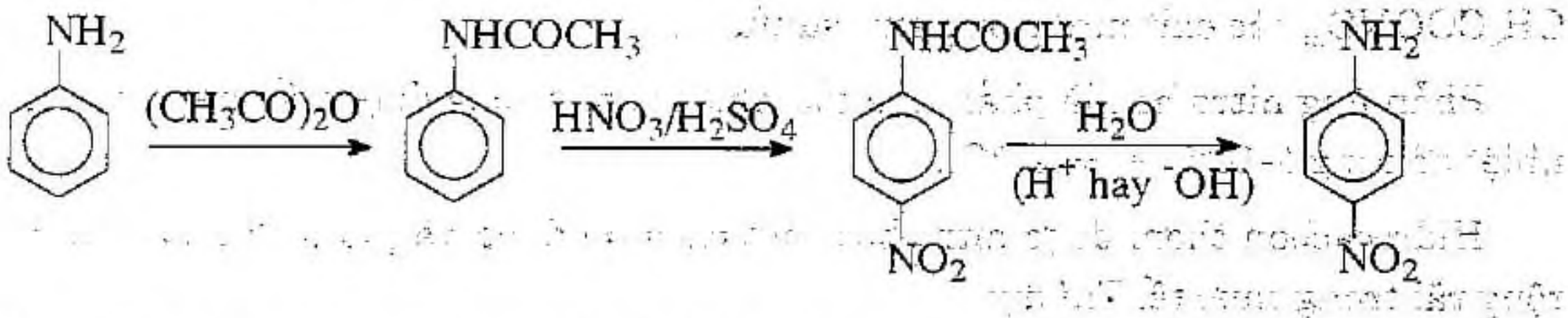
Tuy nhiên, trong những trường hợp nhẹ nhàng có thể chỉ dùng riêng HNO_3 làm tác nhân nitro hoá như nitro hoá phenol chẳng hạn.



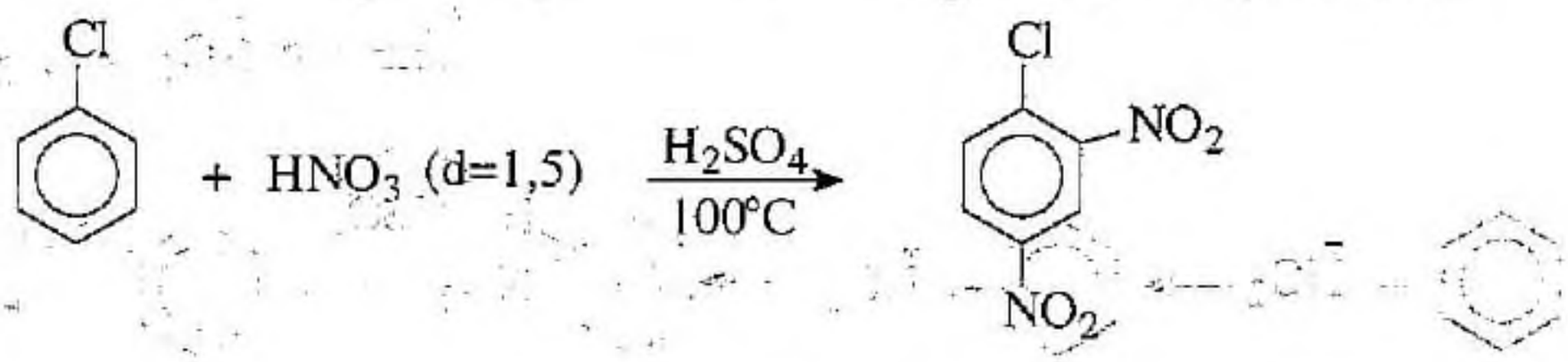
Vì nitro hoá hiđrôcacbon thơm xảy ra theo cơ chế thế electrophin nên phản ứng ở toluen, phenol, naphtalen hay anilin dễ dàng hơn ở benzen.

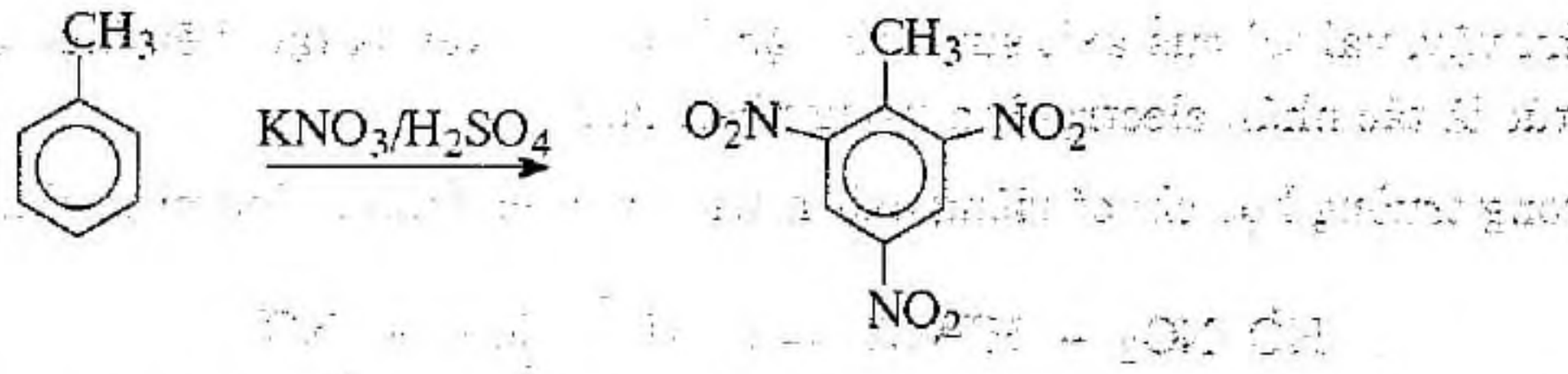
http://issuu.com/daykemquynhon

Riêng với anilin trước khi nitro hoá phải "khóa" nhóm chức amin để bảo vệ nó trước tác động của môi trường axit mạnh.

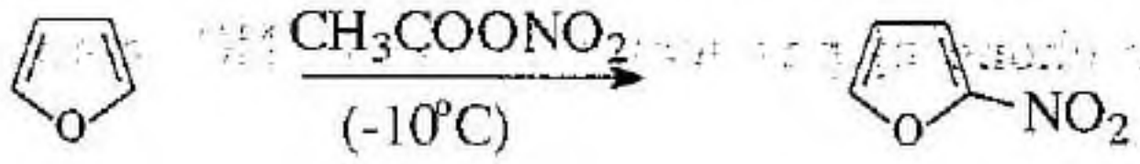


Trường hợp trong vòng thơm đã có chứa nhóm hút electron hoặc khi muốn đưa nhiều nhóm nitro vào vòng thơm thì phải sử dụng tác nhân nitro hoá mạnh mẽ hơn (HNO_3 khói với d = 1,5 hay KNO_3 trong H_2SO_4) và thực hiện phản ứng trong điều kiện khắc nghiệt hơn. Thí dụ:

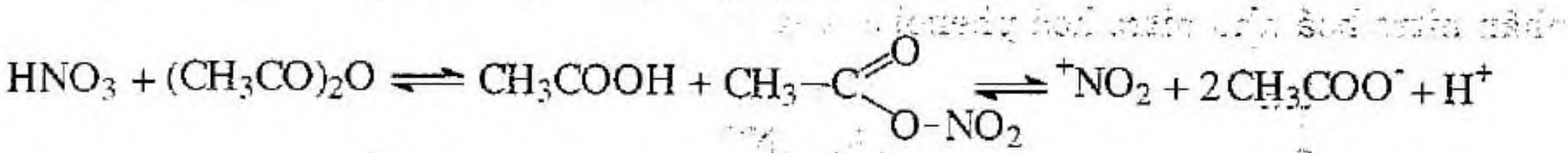




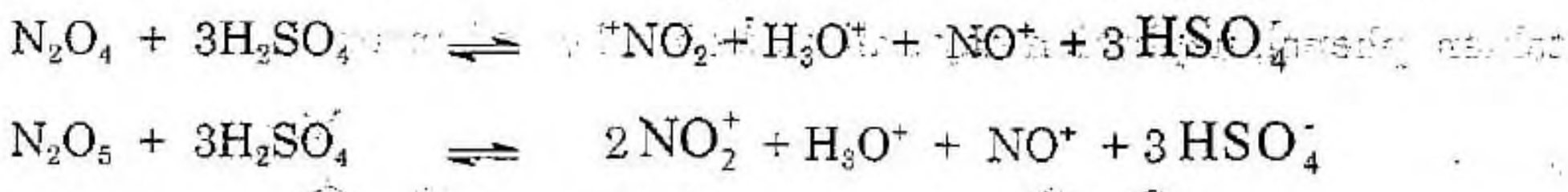
Axetylnitrat (CH_3COONO_2) hay benzoylnitrat ($C_6H_5COONO_2$) cũng được dùng để nitro hoá nhẹ nhàng các hợp chất dị vòng dãy furan hay pirol.



Trong những trường hợp này $^+NO_2$ được tạo ra như sau:



Ngoài ra, cũng có thể dùng oxit nitơ trong môi trường axit sunfuric làm tác nhân nitro hoá. Cơ chế tạo ra ion nitroni từ oxit nitơ như sau:



Các hợp chất nitro thơm được sử dụng rộng rãi trong các lĩnh vực phẩm nhuộm, dược phẩm, chất nổ, chất bảo vệ thực vật,...

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

3.4.3. Nitro hóa ankan và xicloankan

Nếu như nitro hoá hiđrocacbon thơm bằng axit nitric trong axit sunfuric hay bất kì hỗn hợp nitro hoá nào khác xảy ra khá dễ dàng thì đối với ankan và xicloankan, quá trình như thế diễn ra lại rất khó khăn và phức tạp (vì bình thường phản ứng không xảy ra, nhưng tăng nhiệt độ thì lại xảy ra quá trình oxi hoá).

Mãi vào năm 1893 M. I. Conovalov mới thực hiện được sự nitro hóa trực tiếp ankan bằng cách đun nóng chúng với axit nitric loãng ở nhiệt độ 110 ÷140^{0}C và áp suất cao.

$$R\text{–}H + HONO_2 \longrightarrow R\text{–}NO_2 + H_2O.$$

Sản phẩm phản ứng thường là hỗn hợp phức tạp của nhiều hợp chất nitro, trong đó sự nitro hoá ở $C_{bậc\ 3} > C_{bậc\ 2} > C_{bậc\ 1}$.

Phản ứng ở đây xảy ra theo cơ chế gốc:

$$HONO_2 \longrightarrow HO^{\bullet} + {}^{\bullet}NO_2$$

$$RH + HO^{\bullet} \longrightarrow R^{\bullet} + H_2O$$

$$RH + {}^{\bullet}NO_2 \longrightarrow R^{\bullet} + HNO_2$$

$$R^{\bullet} + {}^{\bullet}NO_2 \longrightarrow RNO_2$$

$$R^{\bullet} + HONO_2 \longrightarrow RNO_2 + HO^{\bullet}$$

Vì cấu tạo của gốc ${}^{\bullet}NO_2$ có thể ở hai dạng:

– Thứ nhất: $:\ddot{O}:\dot{N}::\ddot{O}:$

Loại này cho phản ứng như trên và sản phẩm là nitroankan, trong đó cấu tạo của nhóm nitro là $O{=}\overset{+}{\underset{|}{N}}{-}O^-$

– Thứ hai: $:\ddot{O}:\ddot{N}::\ddot{O}\cdot$

Ở dạng này nó có thể phản ứng với gốc ankyl để tạo ra ankyl este của axit nitro:

$$R^{\bullet} + :\ddot{O}:\ddot{N}::\ddot{O}\cdot \longrightarrow R\text{–}O\text{–}NO$$

Nhưng trong điều kiện phản ứng các ankyl este này lại bị phân huỷ. Thí dụ:

$$CH_3CH_2\text{–}O\text{–}NO \longrightarrow CH_3CH_2O^{\bullet} + {}^{\bullet}NO$$

$$CH_3CH_2O^{\bullet} \longrightarrow HCHO + {}^{\bullet}CH_3$$

$${}^{\bullet}CH_3 + CH_3CH_2ONO \longrightarrow CH_4 + CH_3\text{–}{}^{\bullet}CH\text{–}ONO$$

$$CH_3\text{–}{}^{\bullet}CH\text{–}ONO \longrightarrow CH_3CHO + {}^{\bullet}NO$$

$$HCHO + {}^{\bullet}NO_2 \longrightarrow {}^{\bullet}NO + H_2O + CO$$

.....

Điều này giải thích được sự có mặt của các hợp chất chứa oxi (các anđehit) trong hỗn hợp sản phẩm và cũng giải thích được sự tạo ra dẫn xuất nitro có gốc ankyl với số nguyên tử cacbon ít hơn ở ankan ban đầu.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Vì phản ứng xảy ra theo cơ chế gốc nên đôi khi người ta đưa thêm vào phản ứng một ít oxi hoặc halogen (Cl_2 hay Br_2) làm chất khơi mào ban đầu nhằm thúc đẩy phản ứng.

Trong công nghiệp, hiện nay người ta thường tiến hành nitro hóa ankan hay xicloankan ở pha khí (ở 350 ÷ 500^{0}C với HNO_3 40 ÷ 70%) hay pha lỏng (ở 100 ÷ 200^{0}C với HNO_3 50 ÷ 70%) hoặc sử dụng N_2O_4 làm tác nhân nitro hoá ankan trong các điều kiện trên.

* Nitro hoá ankan ở pha khí:

Thường thực hiện trong các điều kiện đã nêu (sử dụng HNO_3 40 ÷ 70% ở nhiệt độ 360 ÷ 500^{0}C). Sản phẩm thường là hỗn hợp của nhiều nitroankan. Thí dụ:

– Nitro hóa metan: Phản ứng xảy ra rất khó khăn. Thực hiện ở nhiệt độ 475^{0}C. Tỉ lệ mol CH_4 : HNO_3 = 9 : 1. Hiệu suất CH_3NO_2 là 13% (theo HNO_3). Nhưng nếu tận dụng oxit nitơ tách ra từ phản ứng để nitro hoá lại phần metan dư thì hiệu suất nitrometan lên tới 80%.

– Nitro hoá etan: Phản ứng xảy ra dễ dàng hơn so với metan. Thực hiện ở 440^{0}C và 1 MPa. Tỉ lệ mol giữa C_2H_6 : HNO_3 = 10 : 1. Tỉ lệ thành phần sản phẩm gữa nitroetan ($C_2H_5NO_2$) và nitrometan (CH_3NO_2) là 73% : 27%. Hiệu suất sản phẩm nitro hoá là 33% (theo HNO_3).

– Nitro hoá propan: Thực hiện phản ứng ở 430 ÷ 450^{0}C và 0,7 MPa. Tỉ lệ propan: HNO_3 = 5:1. Sử dụng HNO_3 70%. Sản phẩm là một hỗn hợp các nitroankan với hiệu suất: CH_3NO_2 (25%); $CH_3CH_2NO_2$(10%); $CH_3CH_2CH_2NO_2$ (10%) và $(CH_3)_2CH\text{-}NO_2$ (40%).

* Nitro hoá ankan ở pha lỏng:

Nitro hoá ankan ở pha lỏng có nhiều nhược điểm như tốn axit nitric và dễ tạo ra các sản phẩm polinitroankan.

Phản ứng thường được thực hiện với HNO_3 70% ở 210 ÷ 230^{0}C và áp suất 6 ÷ 10 MPa.

– Với ankan C_5 – C_{10}: Dùng HNO_3 60 ÷ 70% hay N_2O_4 ở 120 ÷ 180^{0}C và áp suất 0,2 ÷1,0 MPa.

– Với ankan nhiều hơn 10C: Cho hơi của HNO_3 đi qua lớp ankan ở 130 ÷ 220^{0}C.

Ưu điểm của phương pháp này là sự có mặt một lượng không đáng kể hơi HNO_3 trong hỗn hợp phản ứng, và như vậy, ít nguy hiểm hơn.

Trong phòng thí nghiệm phương pháp thuận tiện nhất điều chế nitroankan là phản ứng của ankyl halogenua với muối nitrit. Thí dụ:

$$C_2H_5I + AgNO_2 \longrightarrow C_2H_5NO_2 + AgI.$$

Riêng nitrometan có thể nhận được dễ dàng bằng phản ứng của natri nitrit với muối natri của axit monocloaxetic rồi nhiệt phân để decacboxyl hoá:

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

$$ClCH_2COONa + NaNO_2 \longrightarrow O_2N{-}CH_2COONa + NaCl$$

$$O_2N{-}CH_2COONa + H_2O \xrightarrow{t^o} 2CH_3NO_2 + Na_2CO_3 + CO_2$$

* Nitro hoá xicloankan:

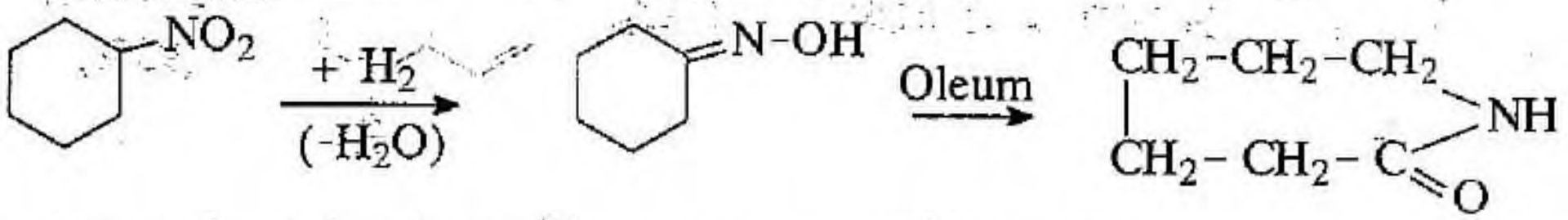
Các xicloankan được nitro hoá trong các điều kiện tương tự như đối với ankan. Phản ứng có ý nghĩa hơn cả là nitro hoá xiclohexan:

Phản ứng được thực hiện ở:

– Pha khí: Sử dụng HNO_3 50%, $t^0 = 380 \div 450^0C$; tỉ lệ $HNO_3 : C_6H_{12} = 1 : 2$; hiệu suất nitroxiclohexan là 60%.

– Pha lỏng: Sử dụng HNO_3 35%; $t^0 = 175 \div 185^0C$; p = 2,5 MPa; tỉ lệ $HNO_3 : C_6H_{12} = 1,0 : 2,3$; hiệu suất: 53%.

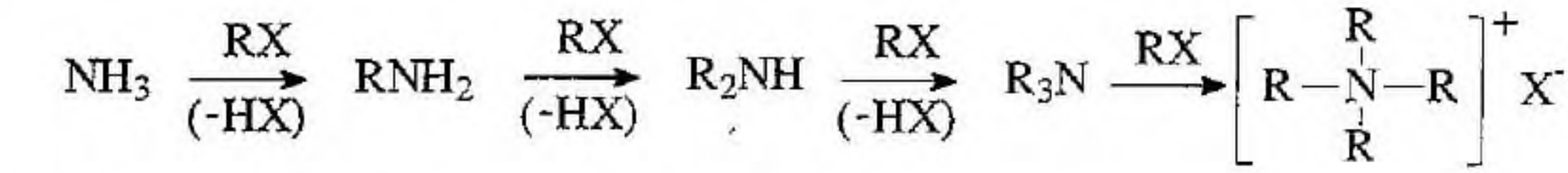
Từ nitroxiclohexan có thể khử hoá thành oxim tương ứng rồi qua chuyển vị Beckman thành caprolactam – một nguyên liệu sản xuất sợi tổng hợp:



3.4.4. Phản ứng ankyl hoá và axyl hoá amin

Các phản ứng loại này dựa trên sự tương tác của C- electrophin với N- nucleophin và kết quả tạo nên liên kết đơn C-N.

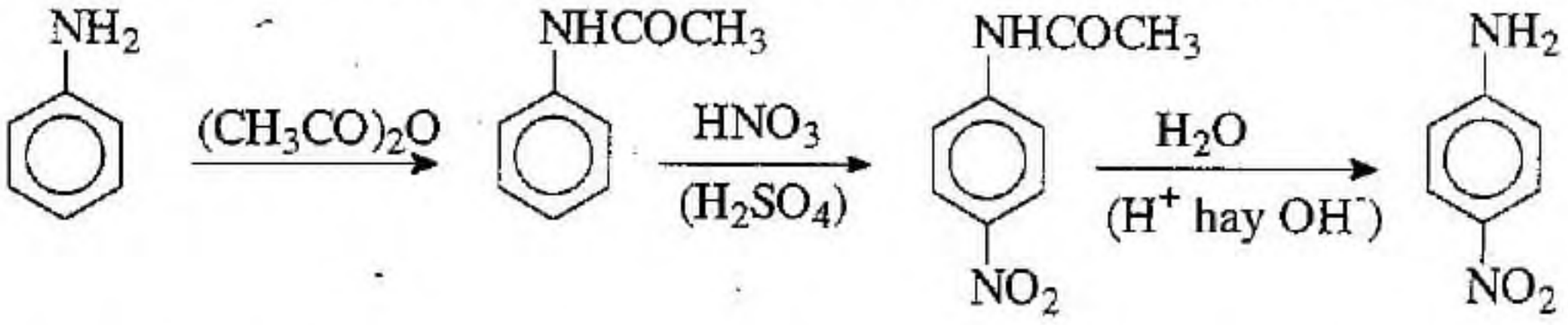
* Ankyl hoá amin là biện pháp nâng bậc amin.



* Axyl hoá amin cho ta các anilit hay amit nói chung:

$$RNH_2 + R'COX \rightarrow RNHCOR' + HX$$

Đây cũng là một biện pháp bảo vệ nhóm chức amin trong tổng hợp hữu cơ. Thí dụ:



Ngoài ra, còn nhiều phương pháp khác tổng hợp các amit cũng dựa trên nguyên tắc trên (thí dụ, phản ứng giữa este với amin bậc một: $RCOOR' + R''NH_2 \rightarrow RCONHR''$) hoặc trong đó đã có sẵn liên kết C–N (thí dụ , thuỷ ngân nitrin:

$$RCN \xrightarrow{H_2O} R{-}CONH_2)$$

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

3.4.5. phản ứng ngưng tụ của các amin

Phản ứng ngưng tụ của các amin với hợp chất cacbonyl cũng tạo nên liên kết đơn hoặc đôi giữa cacbon và nitơ. Quan trọng nhất là hai loại ngưng tụ sau đây:

* Ngưng tụ giữa amin bậc một với anđehit (Phản ứng Schiff):

Phản ứng ngưng tụ này xảy ra trong sự có mặt của xúc tác axit và dẫn tới sự tạo thành các azometin (hay bazơ Schiff):

$$RCHO + R'NH_2 \longrightarrow R{-}CH{=}N{-}R' + H_2O$$

Đặc biệt có ý nghĩa trong trường hợp ngưng tụ giữa anđehit thơm với amin thơm bậc một, bởi vì các azometin tạo thành được coi như sản phẩm trung gian trong nhiều tổng hợp hữu cơ.

* Ngưng tụ Mannich:

Đây là phản ứng ngưng tụ giữa một amin bậc hai với fomanđehit và hợp chất có hiđro linh động. Thí dụ:

$$C_6H_5COCH_3 + HCHO + (CH_3)_2NH \xrightarrow{-H_2O} C_6H_5COCH_2CH_2N(CH_3)_2$$

Sản phẩm phản ứng ngưng tụ Mannich trong nhiều trường hợp cũng được sử dụng làm chất trung gian trong tổng hợp hữu cơ.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Chương 4

PHƯƠNG PHÁP ĐÓNG VÒNG

Trong những năm gần đây người ta có thể hệ thống thành ba phương pháp đóng vòng, nghĩa là các phương pháp xây dựng bộ khung phân tử ở dạng vòng kín.

– Thứ nhất: Phương pháp đóng vòng nội phân tử dựa trên sự tương tác electrophin - nucleophin. Đây là một nhóm lớn, trong đó vòng n cạnh được tạo ra bằng cách vòng hoá mạch chứa n nguyên tử.

– Thứ hai: Phương pháp cộng hợp vòng. Đây là nhóm phản ứng tạo vòng giữa các phân tử, trong đó được tạo ra hai liên kết giữa hai phân tử khác nhau.

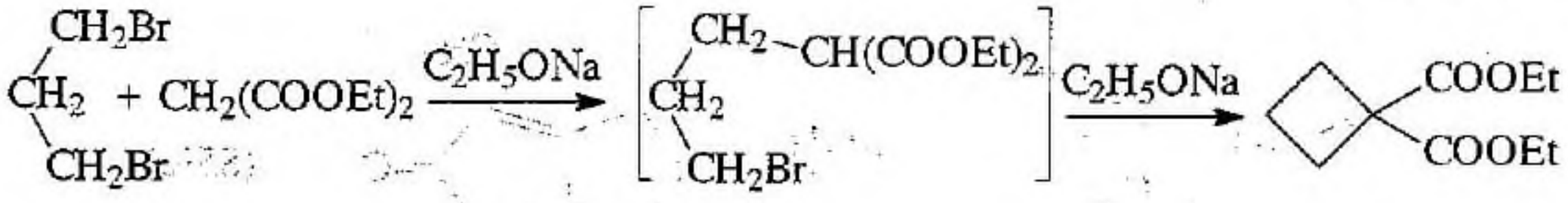
– Thứ ba: Phương pháp vòng hoá vòng electron (hay còn gọi là "đồng phân hoá liên kết hoá trị"). Thực chất đây là quá trình phản ứng nội phân tử và diễn ra theo cơ chế gần với sự cộng hợp vòng.

4.1. PHƯƠNG PHÁP VÒNG HOÁ NỘI PHÂN TỬ DỰA TRÊN SỰ TƯƠNG TÁC ELECTROPHIN - NUCLEOPHIN

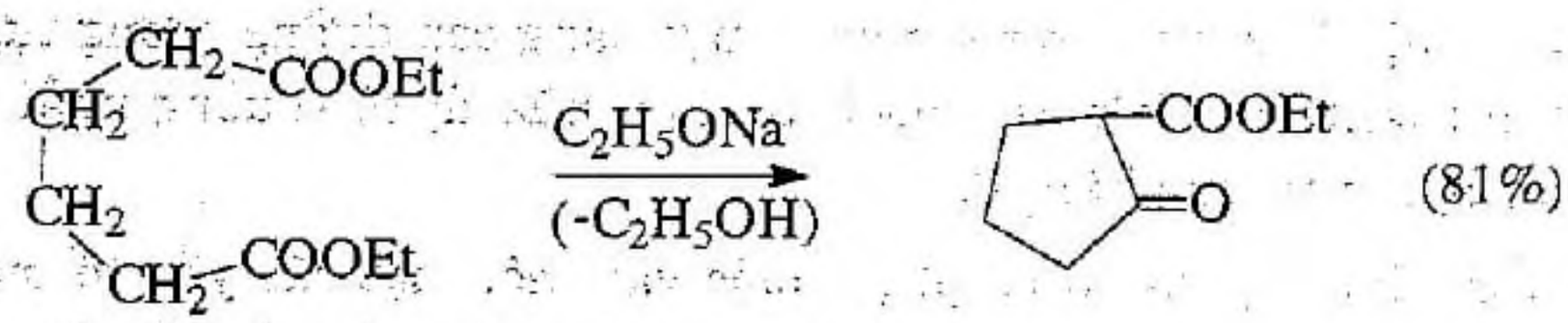
4.1.1. Những vấn đề chung

Nhiều phản ứng được mô tả ở các chương trước dựa trên sự tương tác electrophin - nucleophin cũng được ứng dụng để đóng vòng nội phân tử. Chẳng hạn:

* Ankyl hoá:



* Axyl hoá:

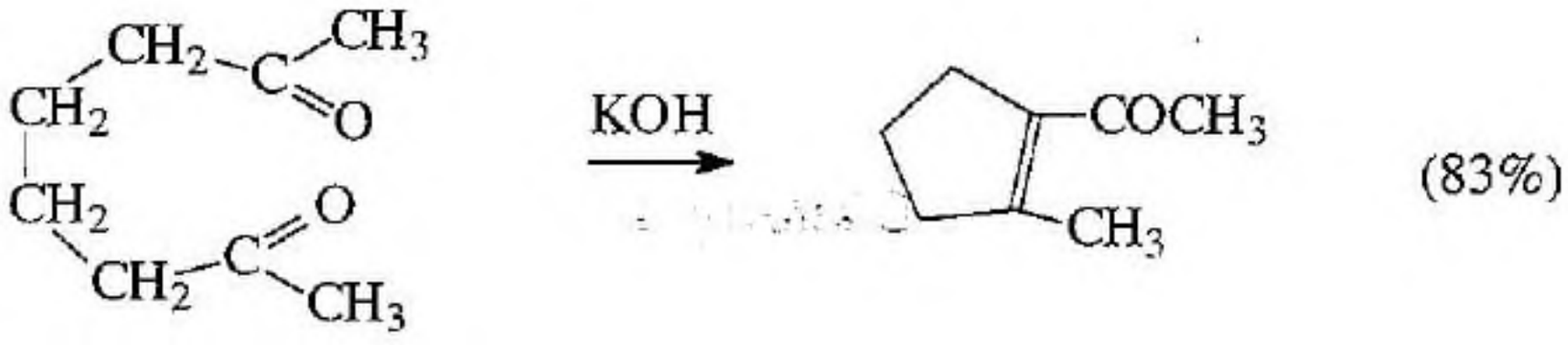


Sự axyl hoá nội phân tử theo Claisen thường được gọi là phản ứng Điecmann.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

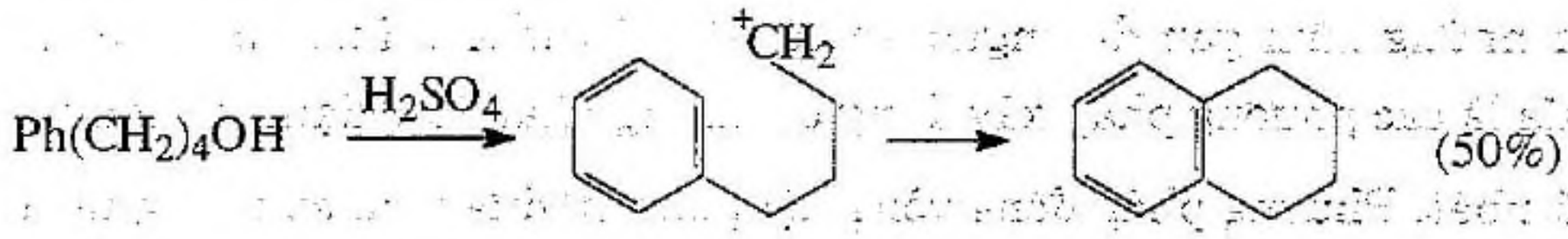
* Ngưng tụ:



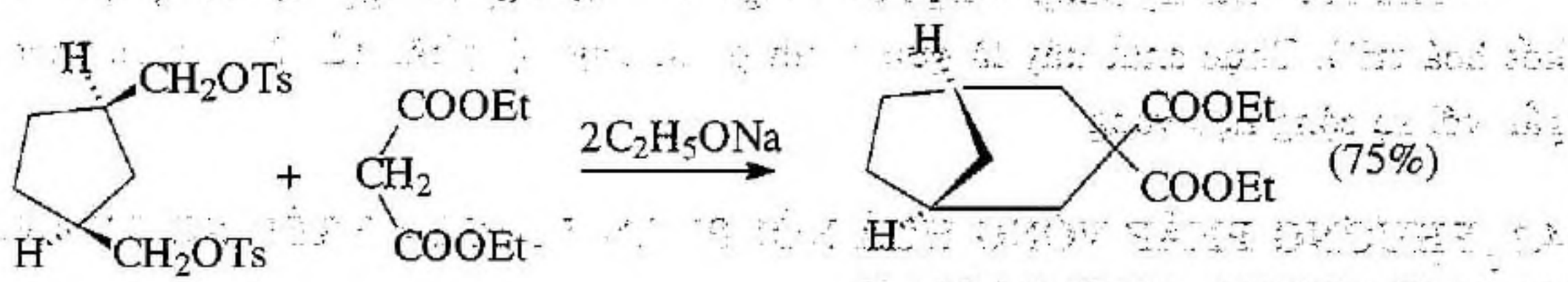
(83%)

Các hợp chất hai vòng có thể được tạo thành từ các hợp chất đơn vòng theo cách tương tự. Thí dụ:

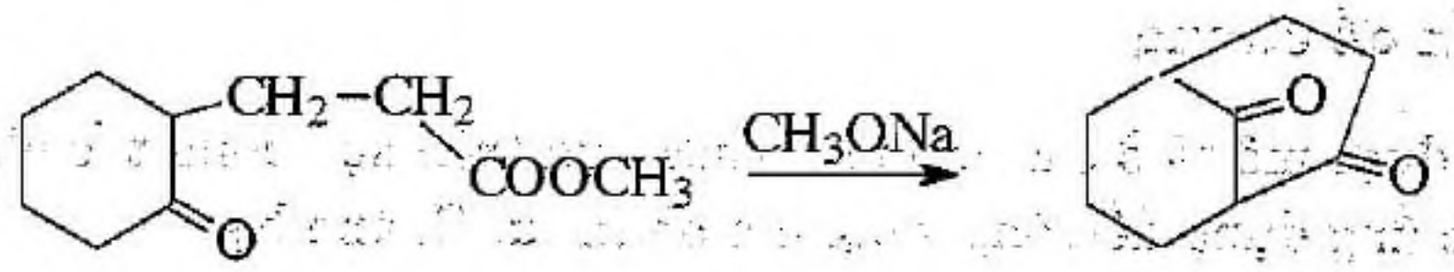
* Thế electrophin ở nhân thơm:



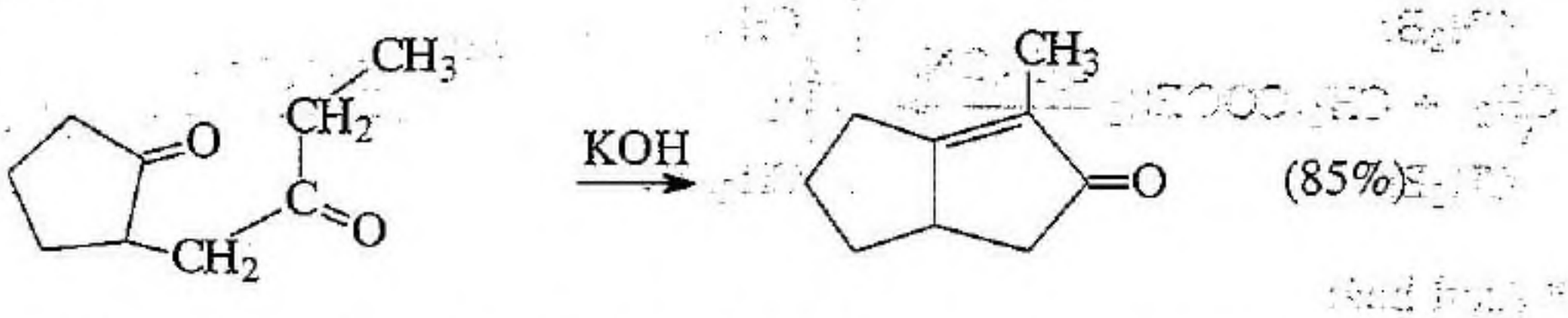
* Ankyl hoá:



* Axyl hoá:



* Ngưng tụ:



Các hợp chất dị vòng cũng có thể nhận được bằng con đường tương tự, nhưng phải bao gồm sự tạo thành liên kết cacbon-dị tố, hơn nữa dị tố thường phải đóng vai trò trung tâm nucleophin trong phân tử.

Sự đóng vòng hoá nội phân tử phụ thuộc vào một loạt các yếu tố mà đặc biệt là khoảng cách giữa hai trung tâm electrophin và nucleophin, và vào sức căng của vòng tạo thành.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Như đã biết, để tạo thành vòng n cạnh với một liên kết mới thì hai trung tâm electrophin - nucleophin phải cách nhau (n – 2) nguyên tử khác. Bởi vậy khi tăng n (nghĩa là vòng càng lớn) thì giảm đi khả năng thuận tiện về mặt không gian cho cấu hình phân tử, mà trong đó, các nguyên tử phản ứng cần được phân bố đủ gần để tạo thành liên kết mới.

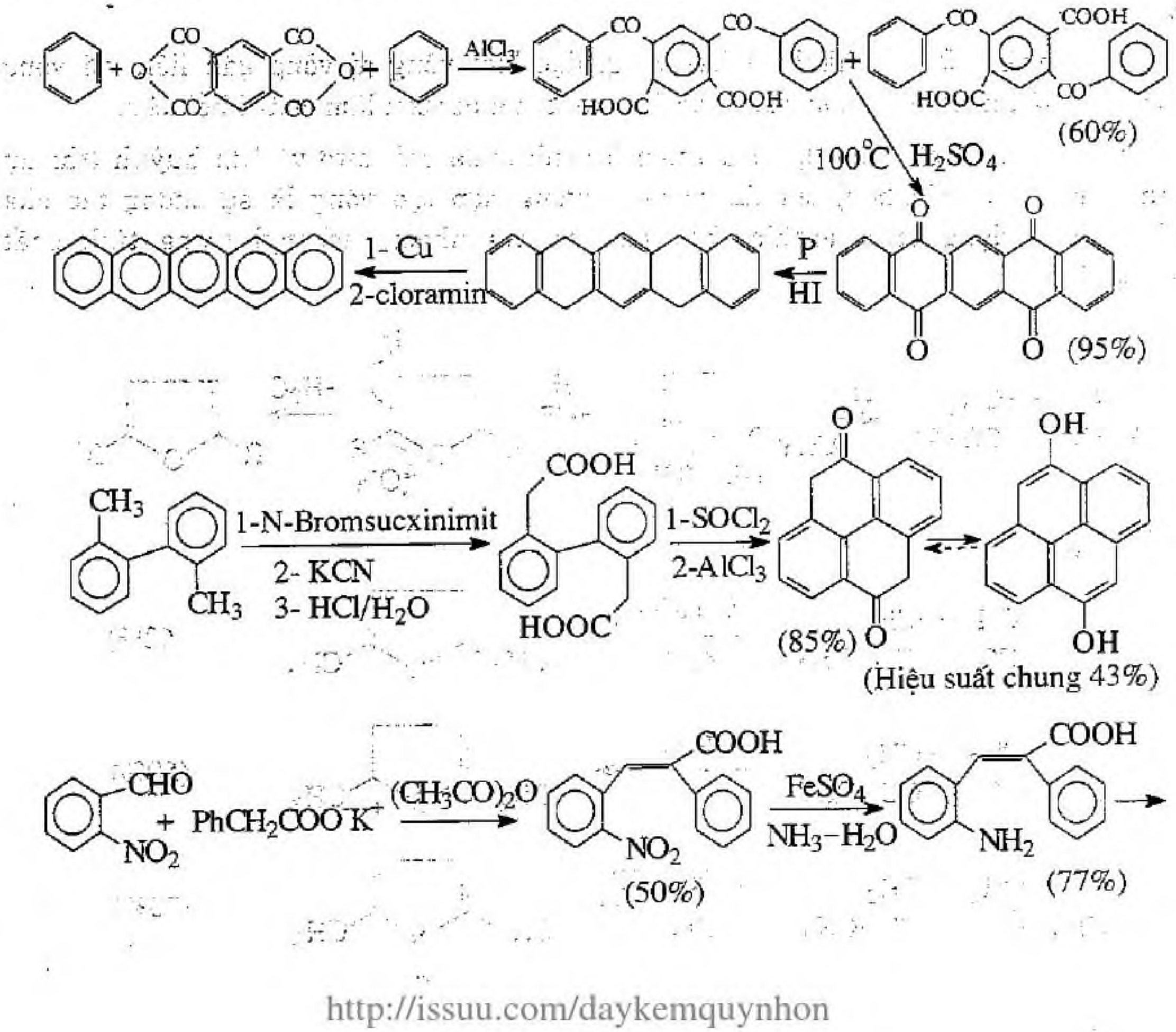
Mặt khác, sự dễ dàng tạo vòng còn phụ thuộc vào sức căng của vòng sẽ được tạo thành. Như vậy, thông thường vòng 5 hay 6 cạnh dễ được tạo thành hơn các vòng nhỏ hơn hay lớn hơn, đặc biệt nếu vòng tạo thành có cấu tạo thơm thì dễ hình thành nhất.

4.1.2. Sự tạo vòng thơm và dị vòng thơm

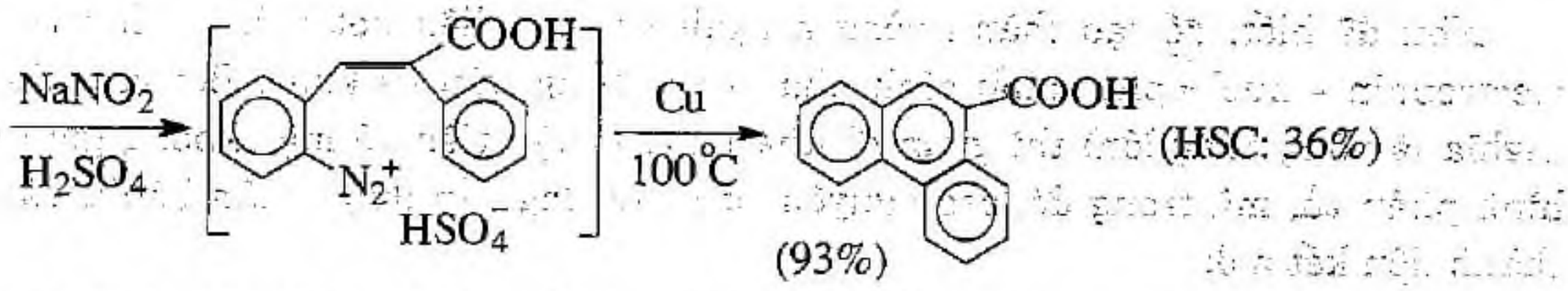
* Hệ vòng cacbon thơm

Các phương pháp tổng hợp vòng benzen và các dẫn xuất cuả nó từ các hợp chất không vòng nói chung ít có ý nghĩa thực tế.

Để tổng hợp các hệ thống đa vòng thơm ngưng tụ người ta thường sử dụng các dẫn suất của benzen và naphtanlen làm chất đầu. Khi đó thường hay sử dụng phản ứng Friedel - Crafts hay aryl hoá khác làm phương tiện đóng vòng. Thí dụ:



http://issuu.com/daykemquynhon



Sự aryl hoá nội phân tử được dẫn ra ở trên thường được gọi là phản ứng Psorr. Ngoài ra, trong một số trường hợp cụ thể cũng có thể sử dụng phản ứng Diels-Alder để tổng hợp các hợp chất đa vòng.

* Tổng hợp các hợp chất dị vòng

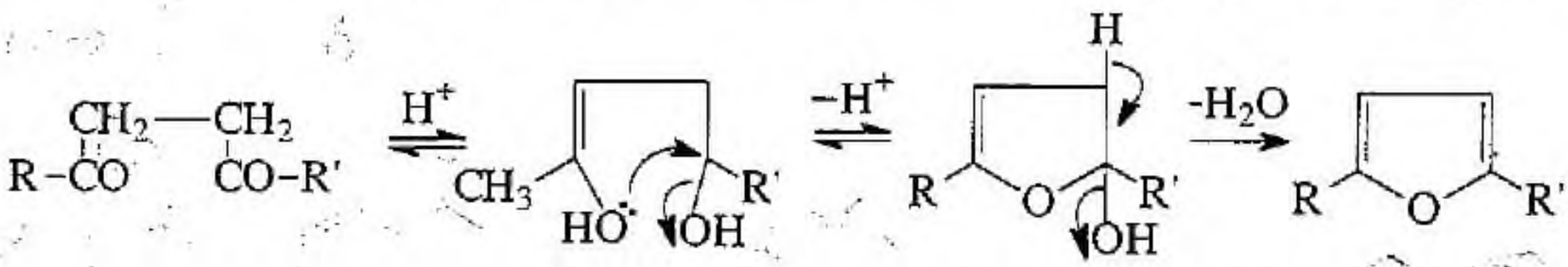
Phương pháp tổng hợp các hợp chất dị vòng rất nhiều, và nhiều đến mức phải mô tả chúng trong một giáo trình hoặc trong những quyển sách riêng. ở đây chỉ nêu ra các phương pháp chính tổng hợp một số dị vòng đơn giản nhất. Trước hết cần nhấn mạnh mấy điểm sau đây:

– Trong tổng hợp các hợp chất đơn dị vòng thì sự tạo thành vòng rất thường xảy ra do sự tạo ra liên kết mới cacbon-dị tố.

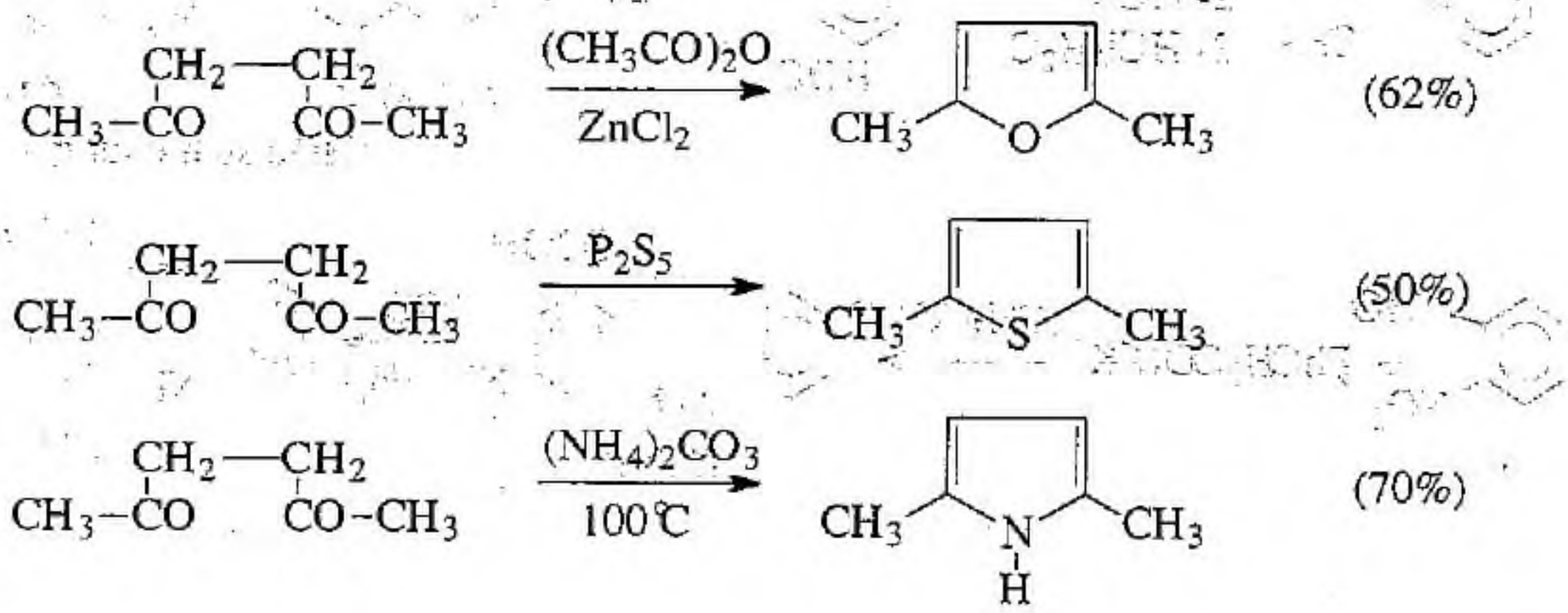
– Thường không nhận được dị vòng chứa hai dị tố cạnh nhau do sự tạo thành liên kết mới dị tố-dị tố, trừ trường hợp nhóm electrophin là các nhóm nitro, nitrozo, nitren hay điazoni.

– Nếu phân tử tạo thành là hai vòng, đặc biệt vòng dị vòng gắn liền với vòng benzen thì hầu như luôn luôn dùng các dẫn xuất của benzen làm chất khởi đầu.

Khi tạo thành các đơn dị vòng thơm 5 cạnh chứa oxi, nitơ và lưu huỳnh (thí dụ furan, pirol hay thiophen) thì đa số các trường hợp tạo vòng là sự tương tác của nucleophin ở dạng enol, enthiol hay enamin với nhóm cacbonyl trong tính chất electrophin.

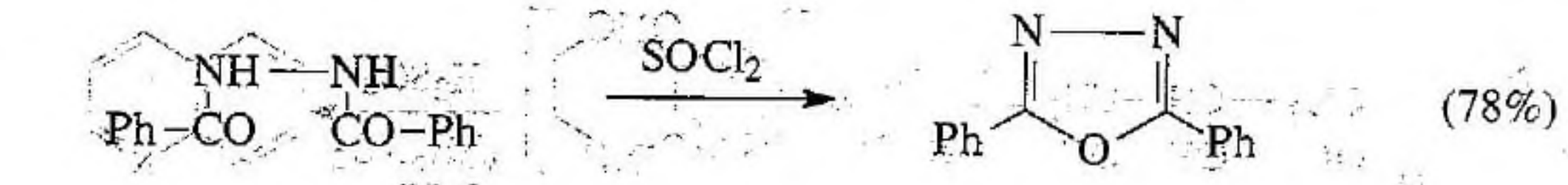


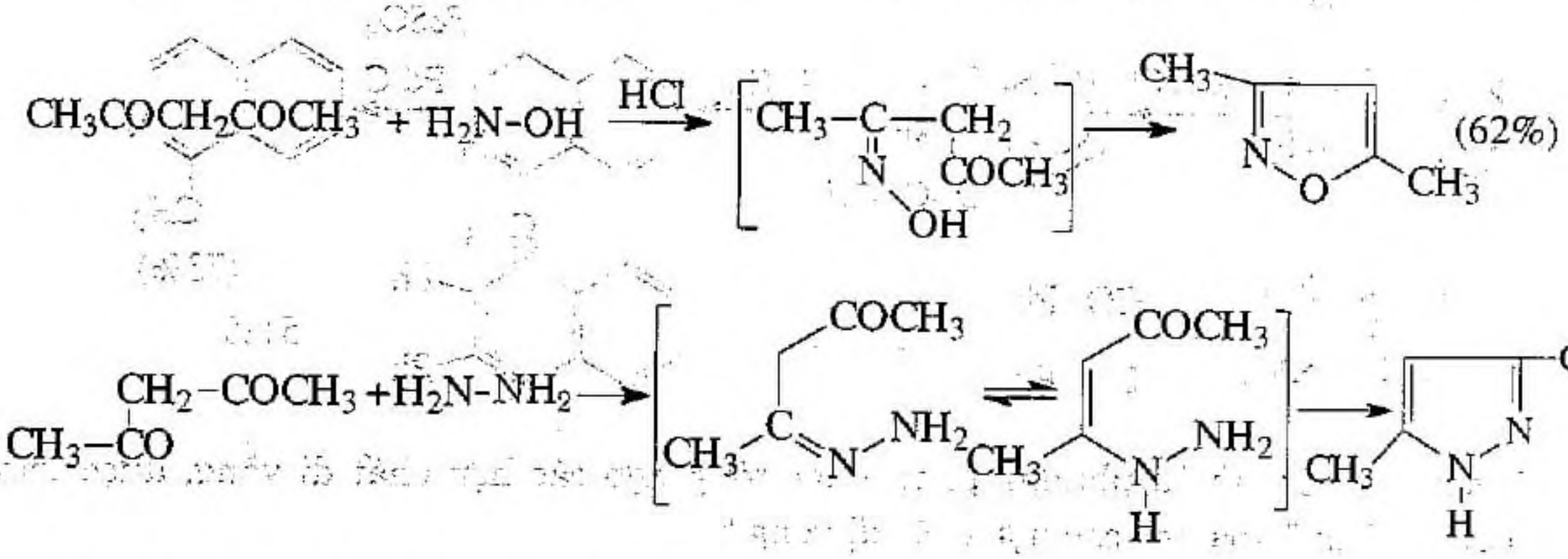
Thí dụ:



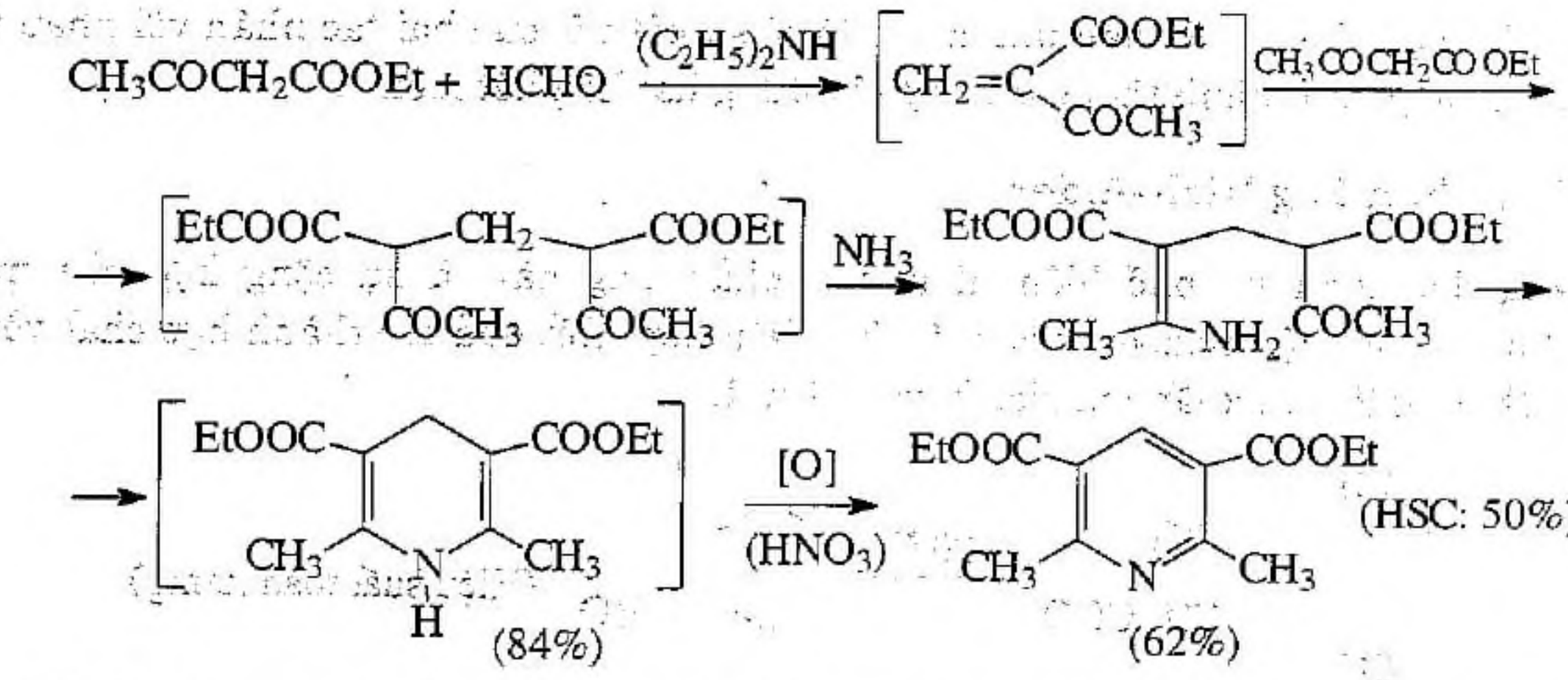
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

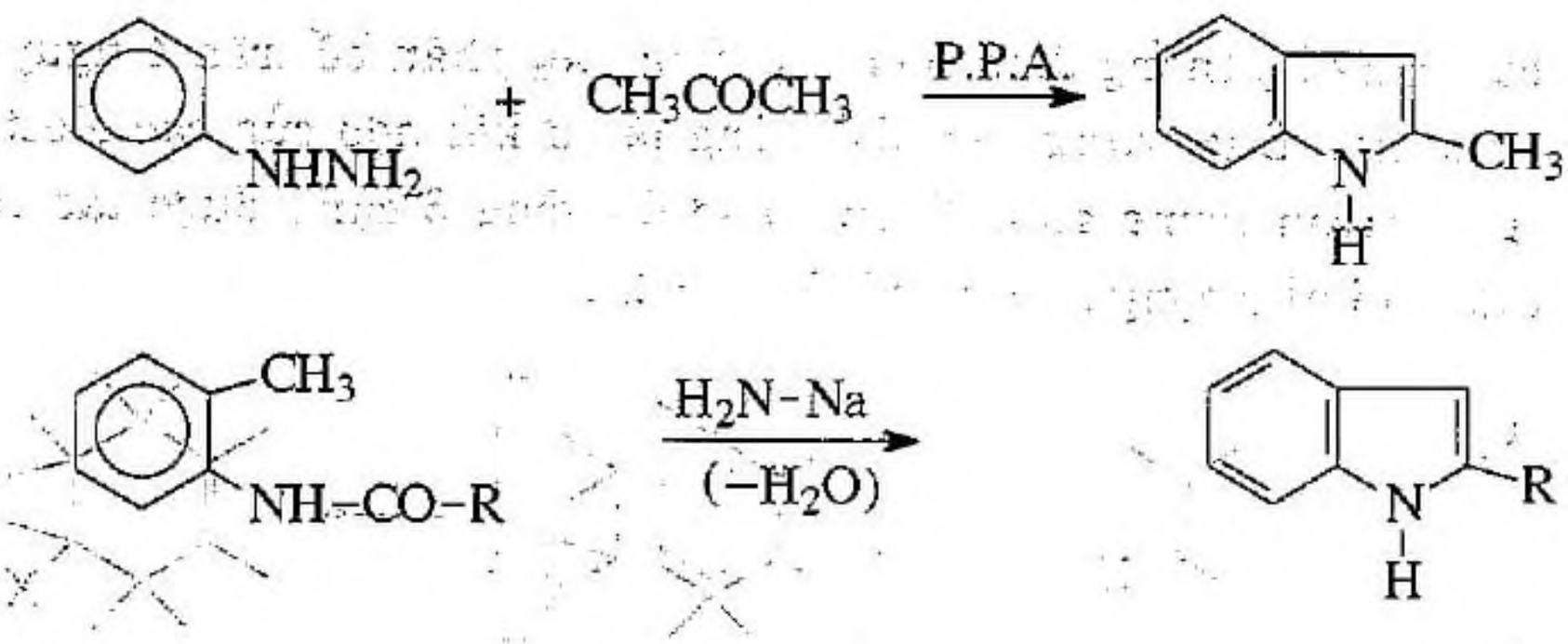




Đối với dị vòng 6 cạnh chứa nitơ như piridin chẳng hạn, cũng được tổng hợp với sự sử dụng enamin như phân tử nucleophin (thay cho enol hay enthiol):

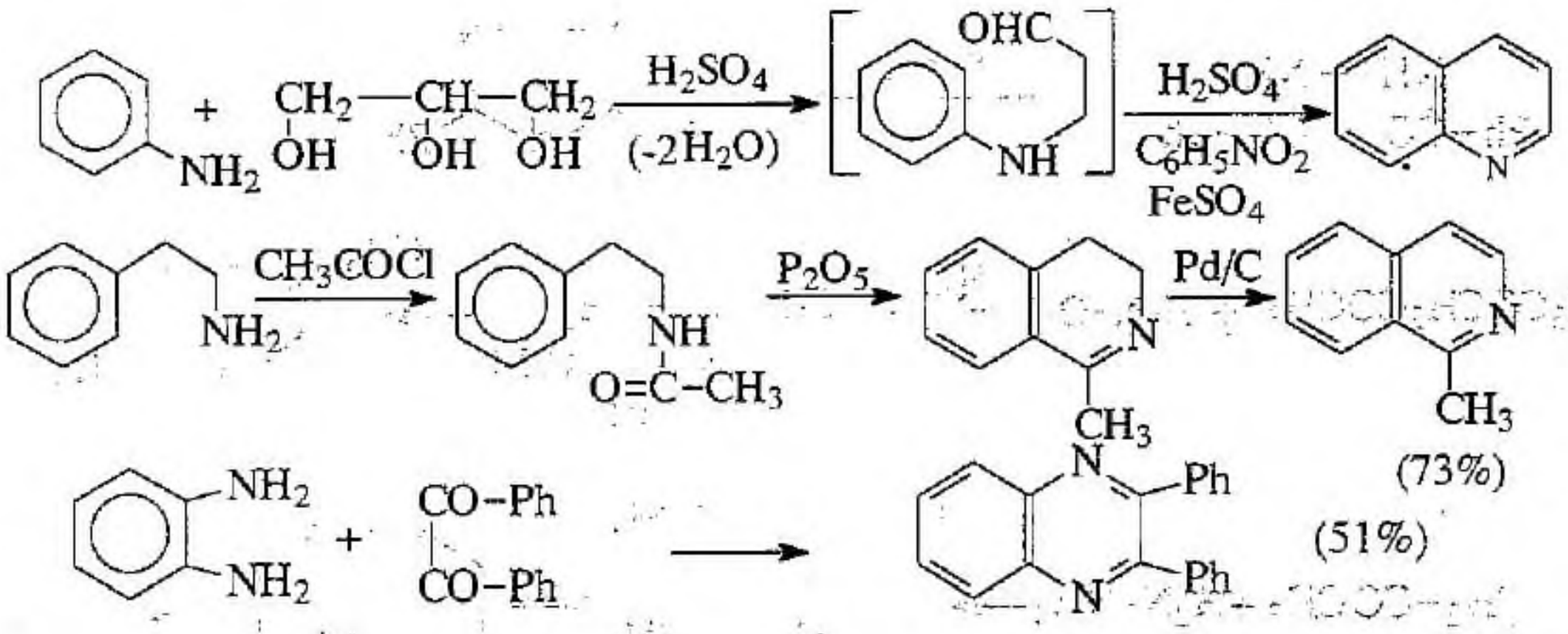


Để tổng hợp các dị vòng ngưng tụ kiểu benzo thường chọn chất đầu là dẫn xuất của benzen với hai nhóm thế ở vị trí ortho với nhau hoặc các dẫn xuất của benzen chỉ chứa một nhóm thế rồi thông qua phản ứng thế electrophin, mà thông thường hơn cả là phản ứng Friedel- Crafts. Thí dụ:



http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com



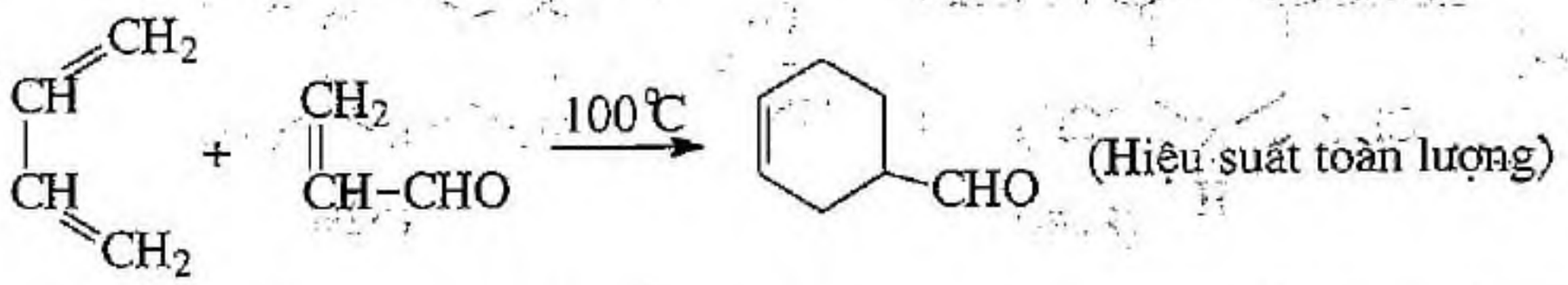
Ngoài ra, còn nhiều phương pháp khác tổng hợp các hợp chất dị vòng, được trình bày ở giáo trình "Hoá học các hợp chất dị vòng."

4.2. PHƯƠNG PHÁP CỘNG HỢP VÒNG

Đây là một nhóm các phản ứng mà ở đó có sự kết nối của hai tác nhân với nhau và do đó vòng được tạo thành thông qua sự xây dựng hai liên kết mới.

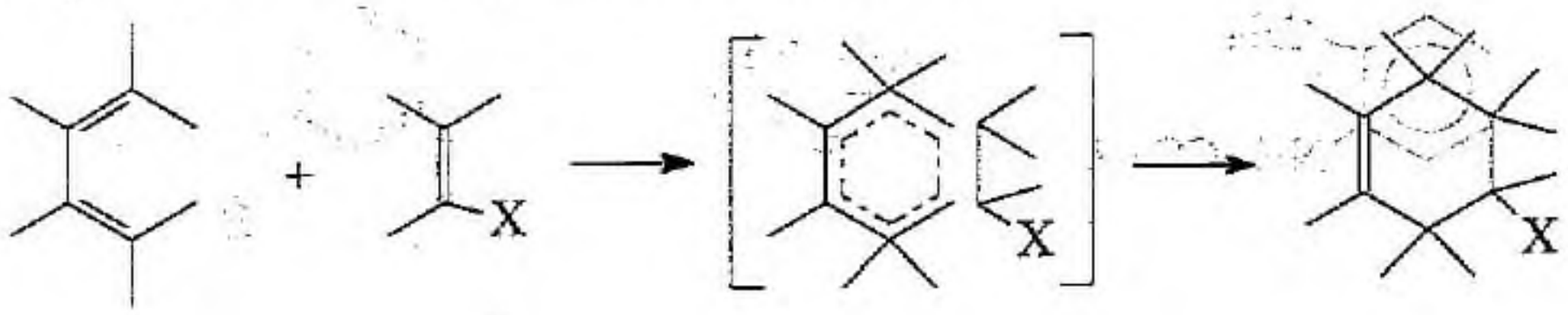
4.2.1. Phản ứng Diels-Alder

Dạng đơn giản và phổ biến nhất của phản ứng này là sự cộng hợp của một đienophin (tức là một monoen) vào một đien liên hợp. Kết quả tạo thành hợp chất vòng 6 cạnh, thường là dẫn xuất của xiclohexan. Thí dụ:



Loại phản ứng nhự thế này không phải hoàn toàn diễn ra theo sự tương tác electrophin - nucleophin hay theo con đường cơ chế gốc. Ở đây thực chất phản ứng diễn ra theo sự tương tác phù hợp của các hệ thống electron π qua trạng thái chuyển tiếp vòng.

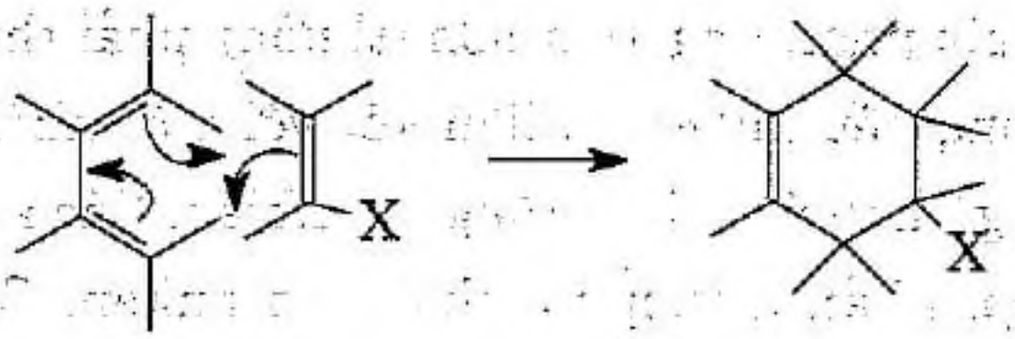
Như đã biết, trong hệ thống đien liên hợp chứa $4e_\pi$ phân bố trên 4 nguyên tử; còn phần monoen chứa $2e_\pi$. Đặc trưng cho phản ứng là sự kết hợp của các electron π này thành một vòng electron trung gian. Trên cơ sở đó vòng 6 cạnh được tạo ra. Vì vậy, phản ứng này được coi như cộng hợp theo kiểu [4 + 2].



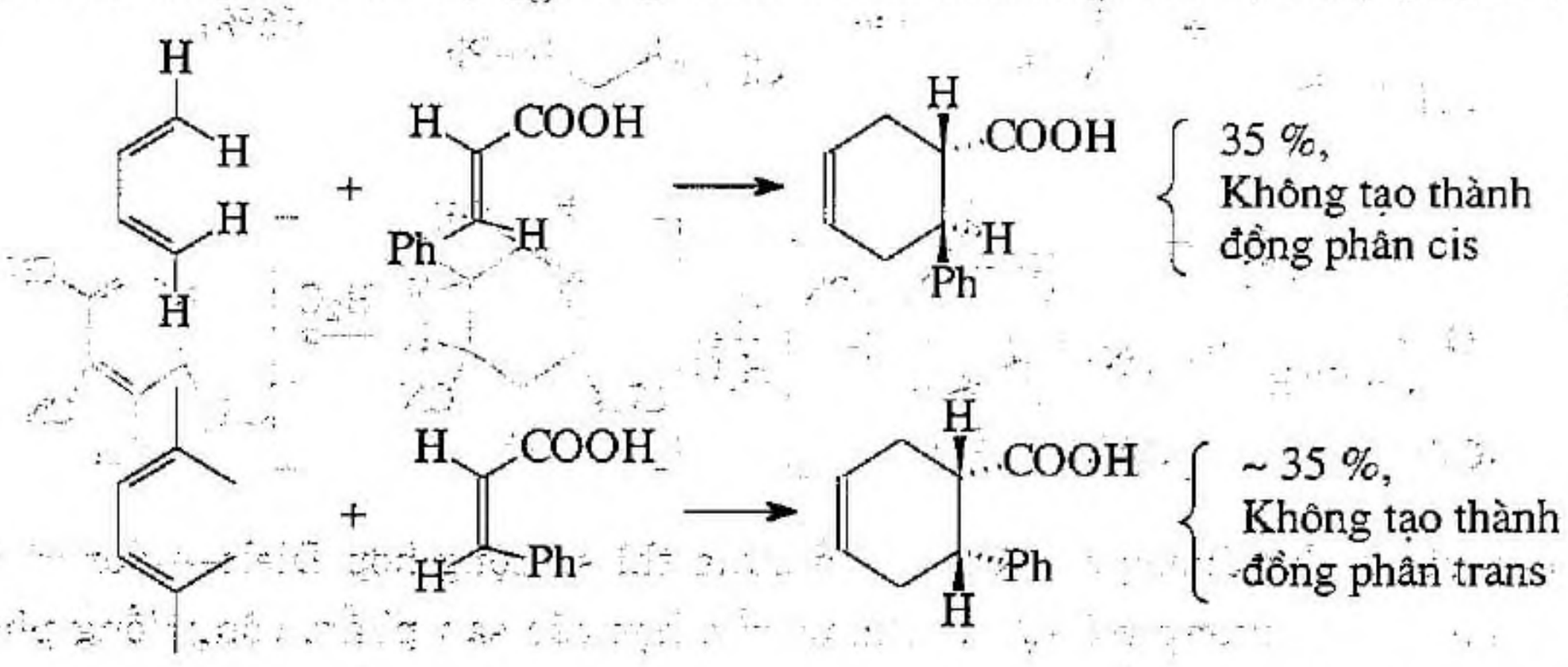
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

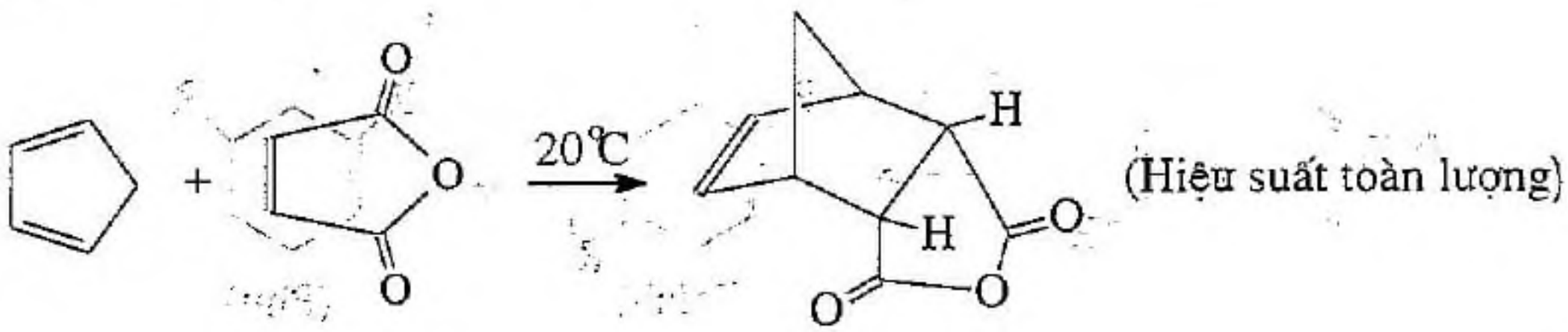
Để thuận tiện ta có thể biểu diễn như sau:

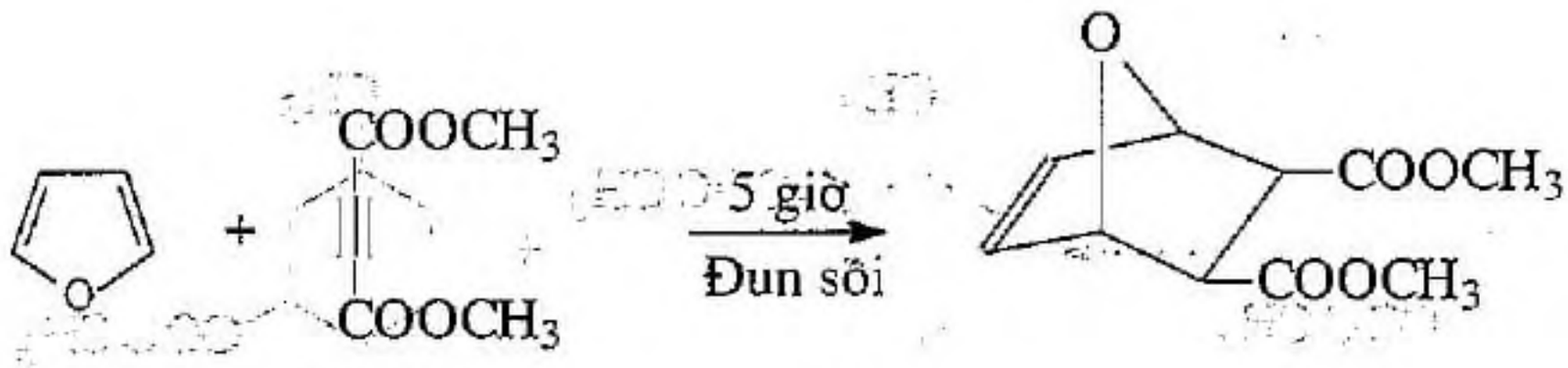


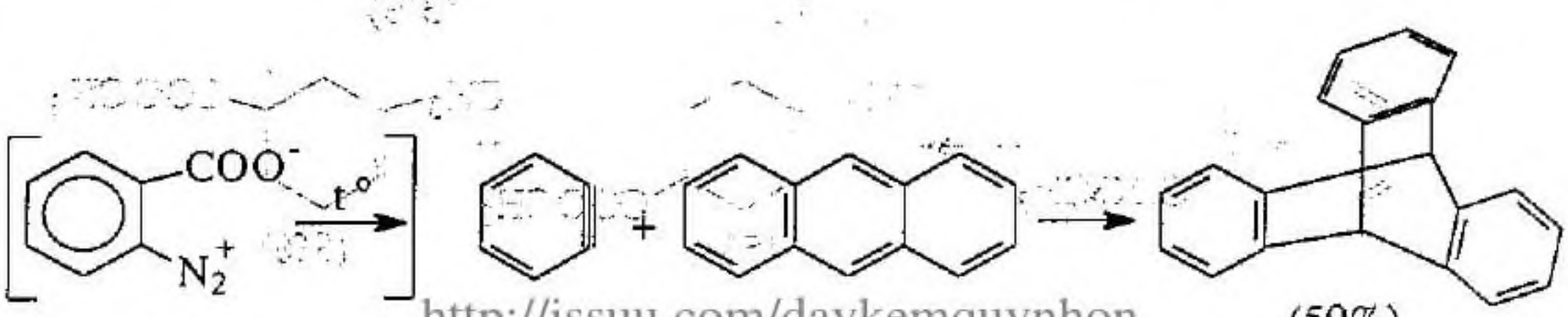
Phản ứng mang tính đặc thù lập thể, xảy ra thuận tiện ở vị trí syn đối với dien và monoen; đồng thời cấu dạng tương đối của chất đầu được bảo vệ ở sản phẩm. Thí dụ:



Tham gia vào phản ứng Diels-Alder có thể là các chất rất khác nhau. Vì vậy phương pháp này có ý nghĩa đặc biệt trong tổng hợp hữu cơ. Thí dụ: Các dien có thể là vòng hiđrocacbon (xiclopentađien chẳng hạn) hay dị vòng (furan chẳng hạn). Các dẫn xuất của benzen rất khó tham gia phản ứng (vì sản phẩm cộng không có tính thơm), nhưng các hợp chất đa vòng ngưng tụ, như antraxen chẳng hạn, lại rất dễ cho các sản phẩm cộng:



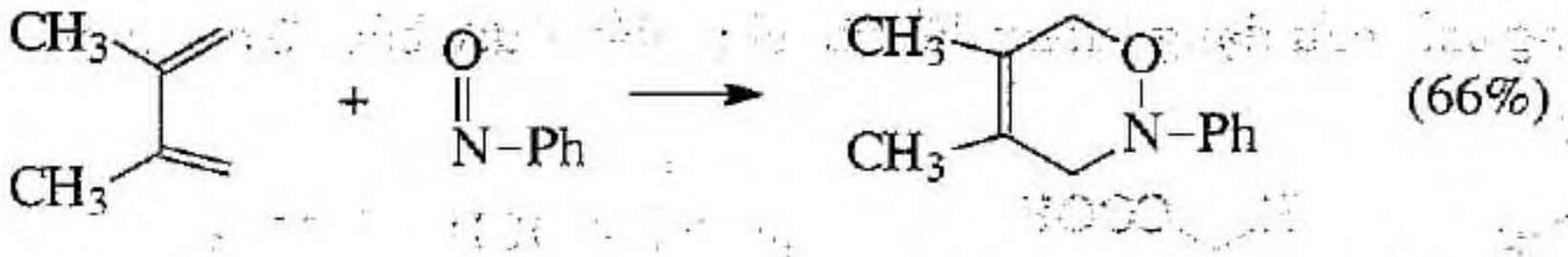




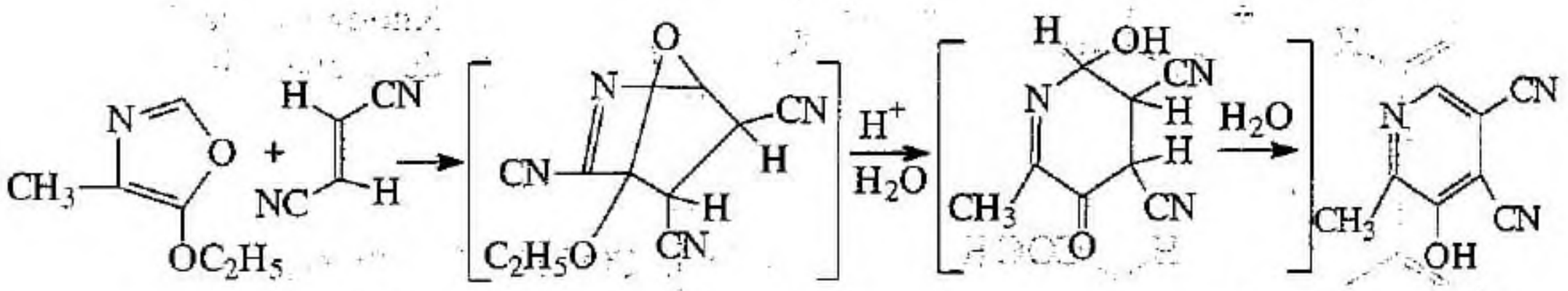
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

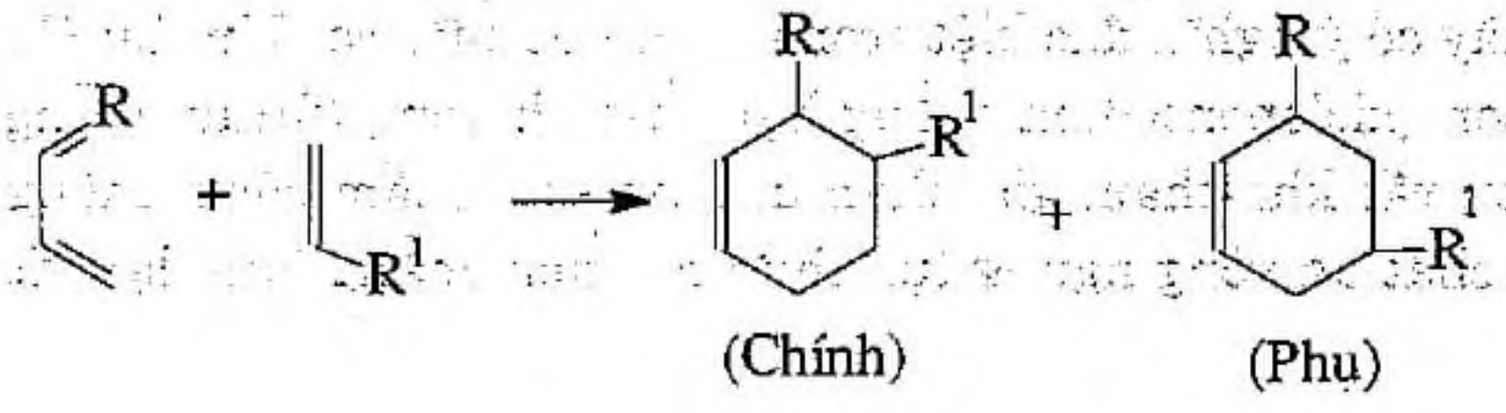
Hợp phần đienophin cũng được thay đổi khá rộng rãi. Các anken đơn giản, như etilen chẳng hạn, tham gia phản ứng kém hơn (thường phải thực hiện phản ứng ở nhiệt độ và áp suất cao). Nhưng nếu anken có liên kết với một nhóm hút electron (ở cacbon đầu nối đôi) thì khả năng phản ứng được tăng lên nhiều. Các ankin và cả đihiđrobenzen cũng được dùng làm hợp phần đienophin thay cho anken. Các dị tố có thể thay cho cacbon trong các đienophin cũng như trong đien liên hợp. Thí dụ:



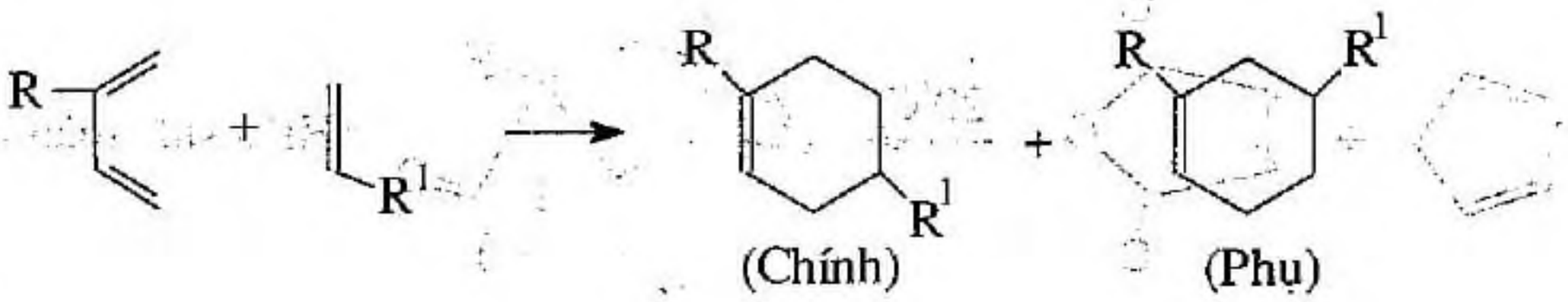
(66%)



Nếu đien cũng như đienophin không đối xứng thì sự cộng hợp Diels-Alder có thể xảy ra theo hai chiều hướng với sự tạo thành hỗn hợp các sản phẩm cộng đồng phân, nhưng trong đó có một sản phẩm chính.

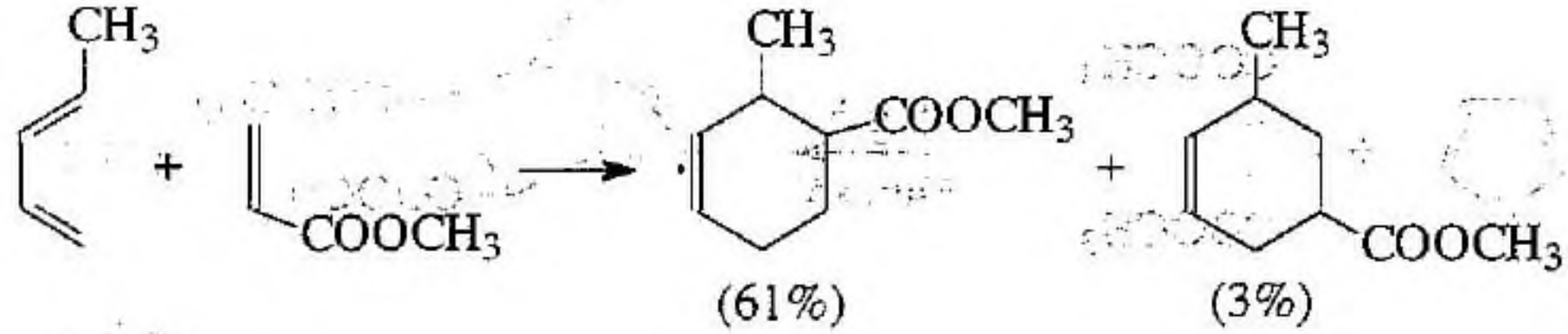


(Chính) (Phụ)

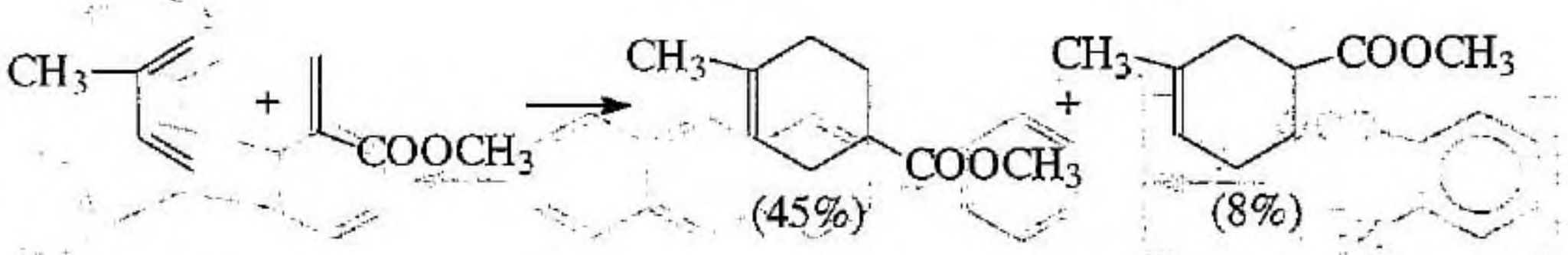


(Chính) (Phụ)

Thí dụ:



(61%) (3%)



(45%) (8%)

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

4.2.2. Cộng hợp vòng 1,3-lưỡng cực

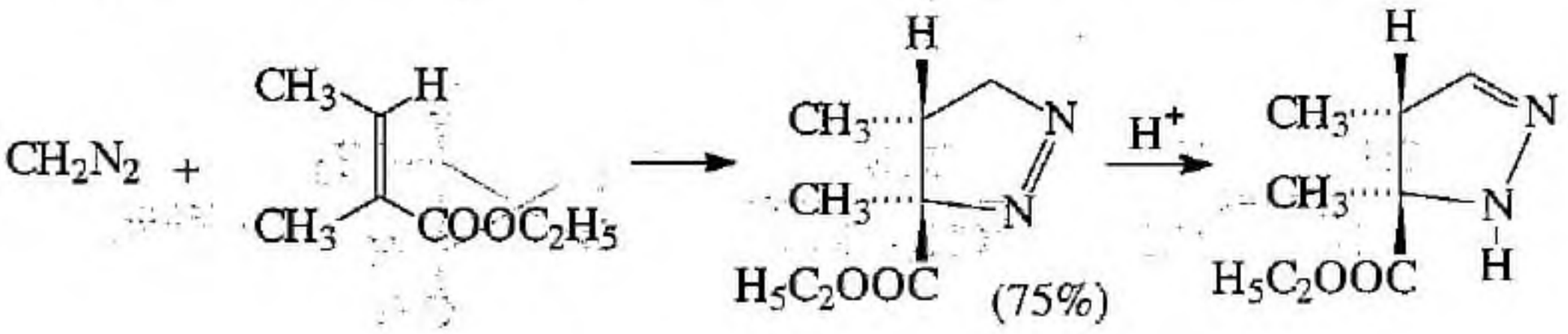
Cộng hợp vòng 1,3-lưỡng cực cũng là quá trình $[4e_\pi + 2e_\pi]$, nghĩa là có nét chung với phản ứng Diels-Alder. Nhưng trong trường hợp này hợp phần $4e_\pi$ không phải là điên mà là 1,3-lưỡng cực, trong đó $4e_\pi$ được phân bố trên ba nguyên tử. Đối với 1,3-lưỡng cực có thể viết một trong các cấu trúc giới hạn mà ở đó các nguyên tử 1 và 3 tích điện trái dấu nhau. Các 1,3-lưỡng cực phổ biến nhất là các điazoankan và các azit.

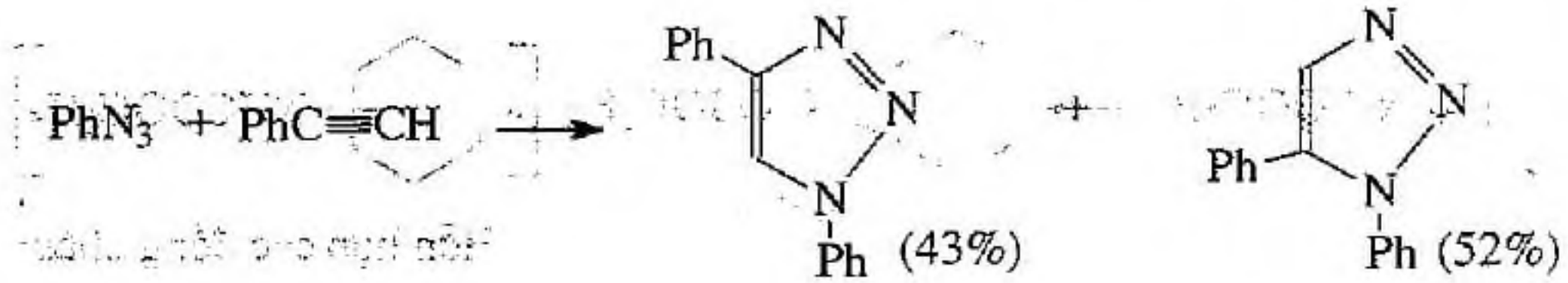
$$RCH-N=\bar{N} \longleftrightarrow RCH=\overset{+}{N}=N \longleftrightarrow R\bar{C}H-\overset{+}{N}\equiv N \longleftrightarrow R\bar{C}H-N=\overset{+}{N}$$

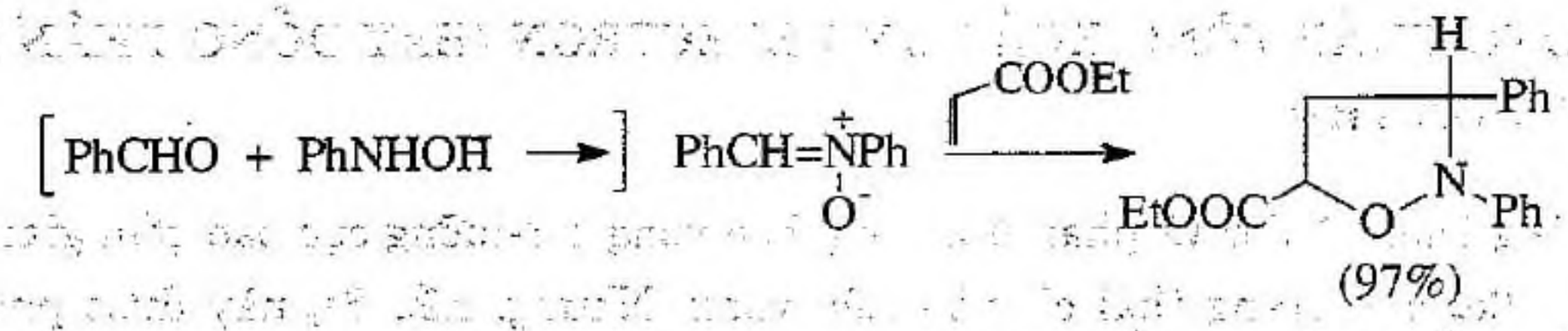
$$R\overset{+}{N}-N=\bar{N} \longleftrightarrow RN=\overset{+}{N}=\bar{N} \longleftrightarrow R\bar{N}-\overset{+}{N}\equiv N \longleftrightarrow R\bar{N}-N=\overset{+}{N}$$

Ngoài ra, còn nhiều loại hợp chất khác cũng thuộc vào 1,3-lưỡng cực.

Dưới đây dẫn ra một vài thí dụ về sự cộng hợp vòng 1,3-lưỡng cực:







Phản ứng cộng hợp vòng 1,3-lưỡng cực cũng mang đặc trưng lập thể rõ rệt.

4.2.3. Cộng hợp của cacben và nitren vào anken

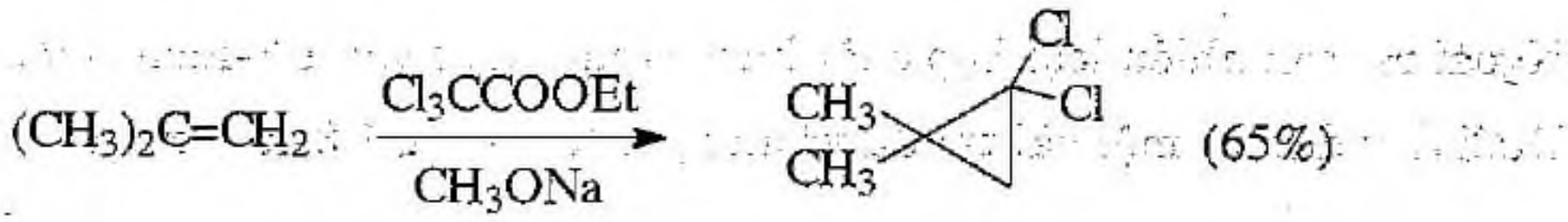
Cacben là phần tử cacbon thiếu hụt electron không tích điện $R_2\ddot{C}:$. Một trong những phản ứng đặc trưng của cacben là cộng hợp vào anken với sự tạo thành vòng xiclopropan:

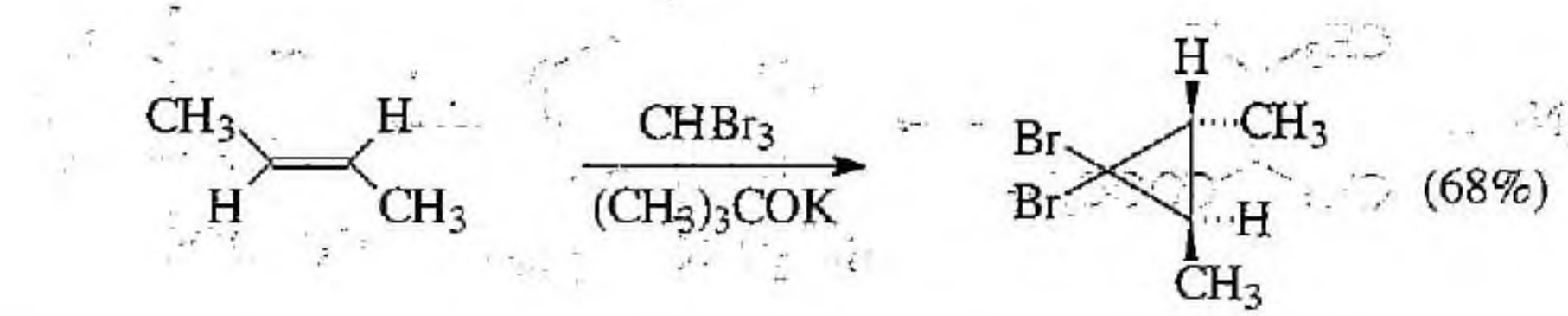
Nitren là phần tử tương tự cacben nhưng chứa nitơ và cũng bằng cách như vậy, chúng có khả năng cộng vào nối đôi anken để tạo ra các aziridin (các etilenimin).

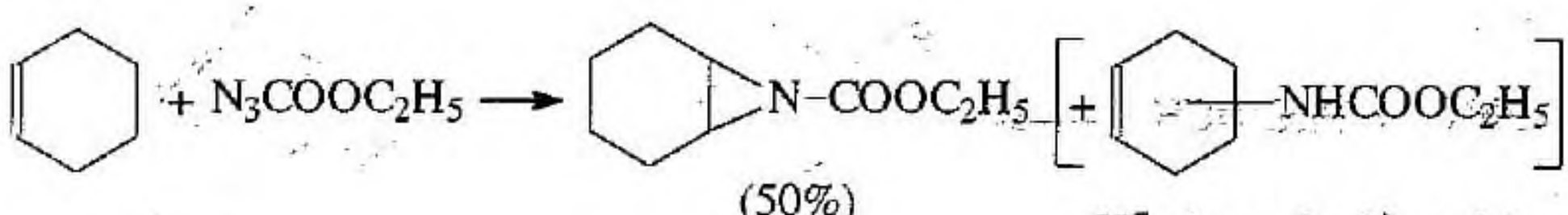
http://issuu.com/daykemquymon

Cơ chế chính xác của sự cộng hợp này phụ thuộc vào sự phân bố các electron không liên kết trong cacben hay nitren. Nếu hai electron nằm trên cùng một obitan còn obitan kia tự do thì sự cộng hợp có thể được xem như cộng hợp vòng [2 + 2]. Nếu cả hai electron được phân bố trên các obitan khác nhau thì sự cộng hợp xảy ra theo cơ chế gốc và không mang tính đặc trưng lập thể như phản ứng cộng hợp vòng ở trên.

Dưới đây dẫn ra một số thí dụ:



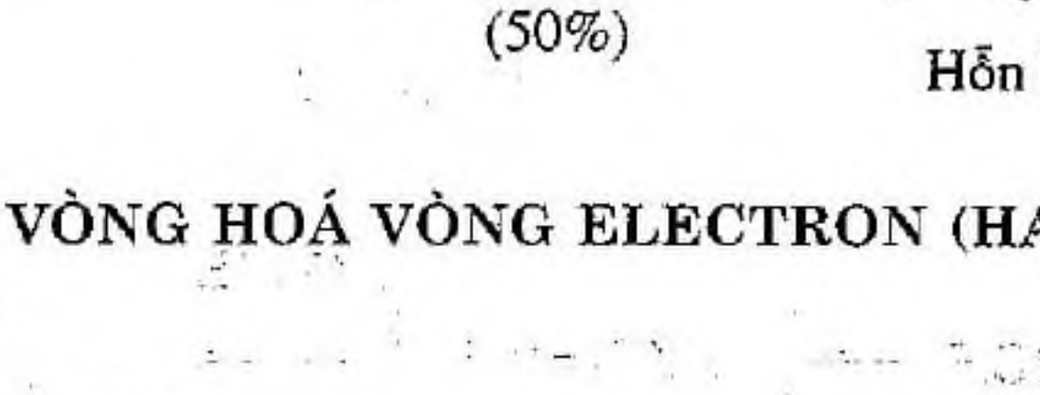




(50%) Hỗn hợp các đồng phân

4.3. PHƯƠNG PHÁP VÒNG HOÁ VÒNG ELECTRON (HAY ĐỒNG PHÂN HOÁ LIÊN KẾT HOÁ TRỊ)

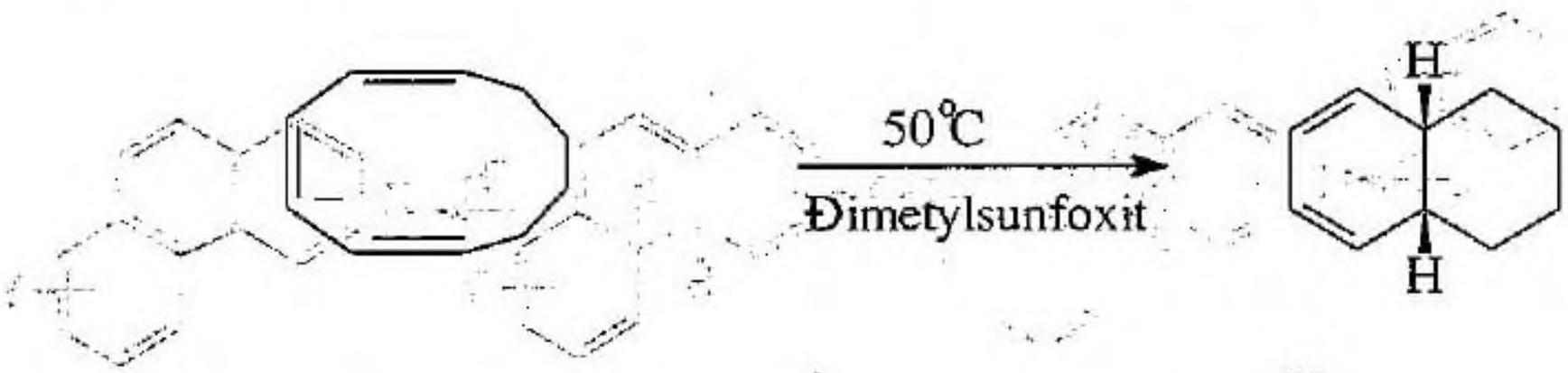
Phản ứng Diels-Alder và phản ứng cộng hợp vòng 1,3-lưỡng cực bao gồm giai đoạn phân bố lại $6e_\pi$ qua trạng thái chuyển tiếp vòng. Nhưng, nếu $6e_\pi$ này được phân bố trong cùng một phân tử thì cũng có thể xảy ra sự phân bố vòng hoá lại nội phân tử một cách tương tự. Quá trình như vậy được gọi là phản ứng vòng hoá vòng electron (hay còn gọi là đồng phân hoá liên kết hoá trị).

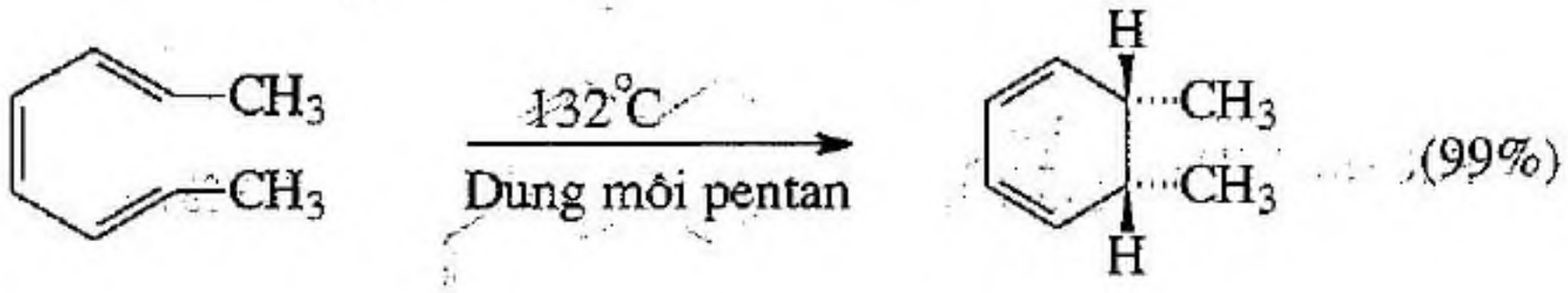


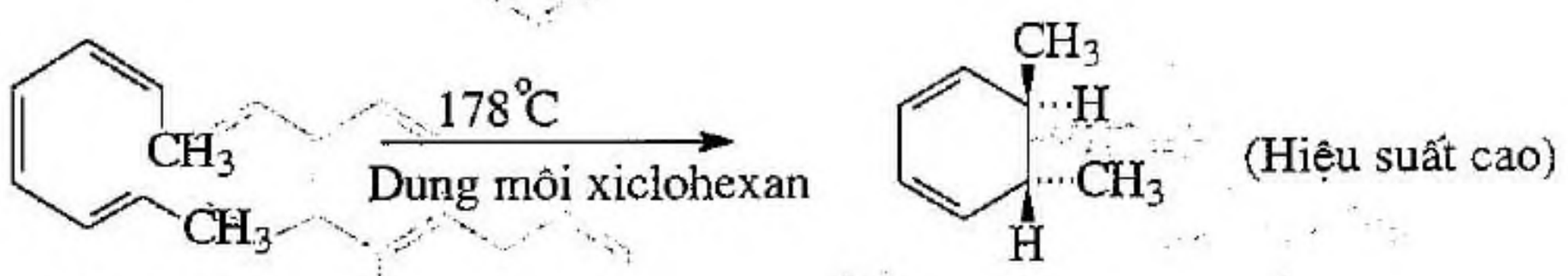
Phản ứng này cũng mang đặc tính lập thể tương tự phản ứng Diels-Alder hay phản ứng cộng hợp vòng 1,3-lưỡng cực và cấu hình của chất đầu cũng được bảo vệ trong sản phẩm. Thí dụ:

http://issuu.com/daykemquynhon

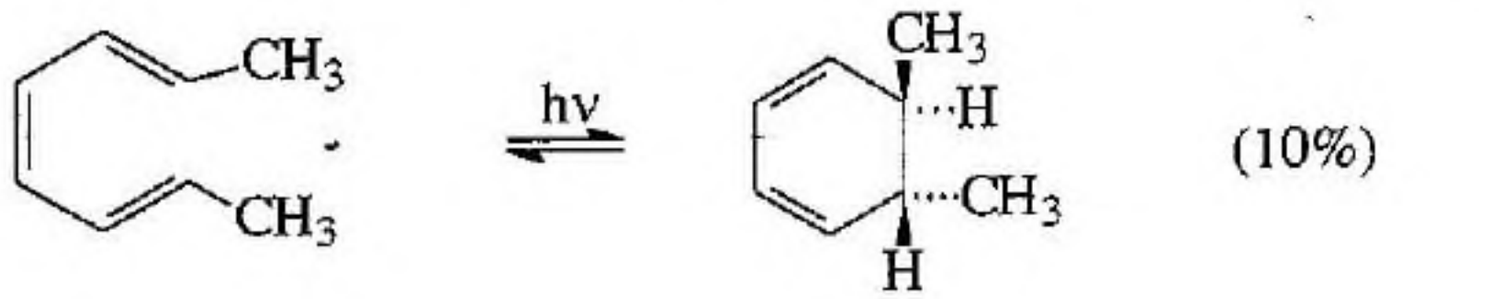
www.hoahocmoingay.com

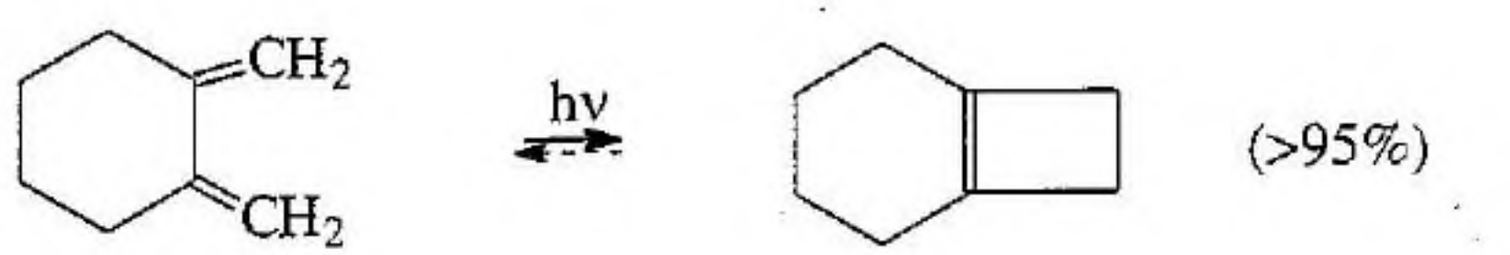






Sự vòng hoá vòng electron cũng có thể được thực hiện bằng con đường quang hoá. Nhưng trong trường hợp này tính chất lập thể của sản phẩm dường như mâu thuẫn với kết quả nhận được khi thực hiện vòng hoá vòng electron dưới tác dụng của nhiệt. Thí dụ:

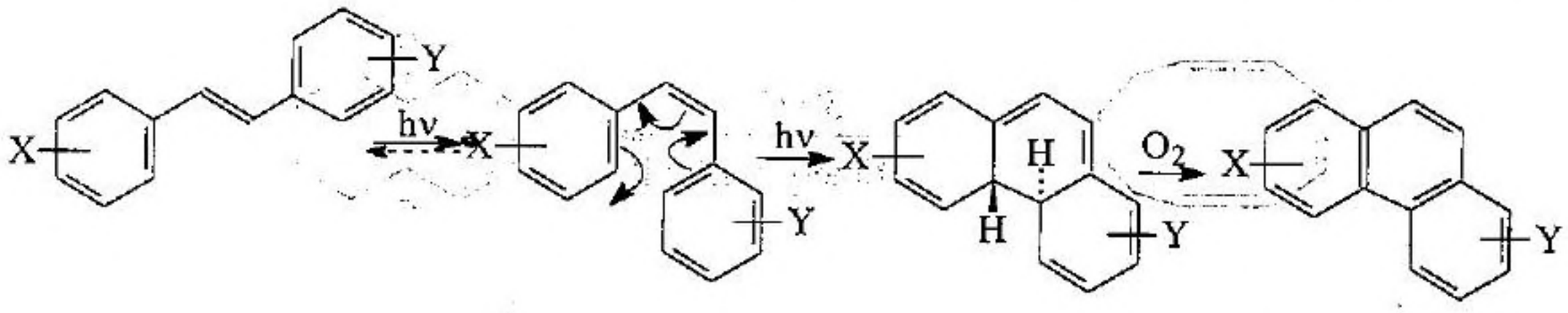


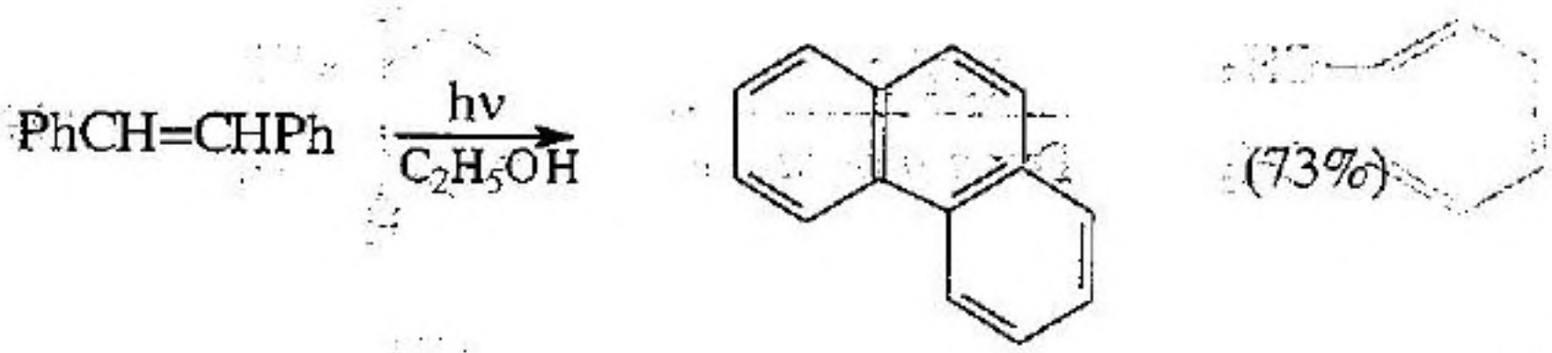


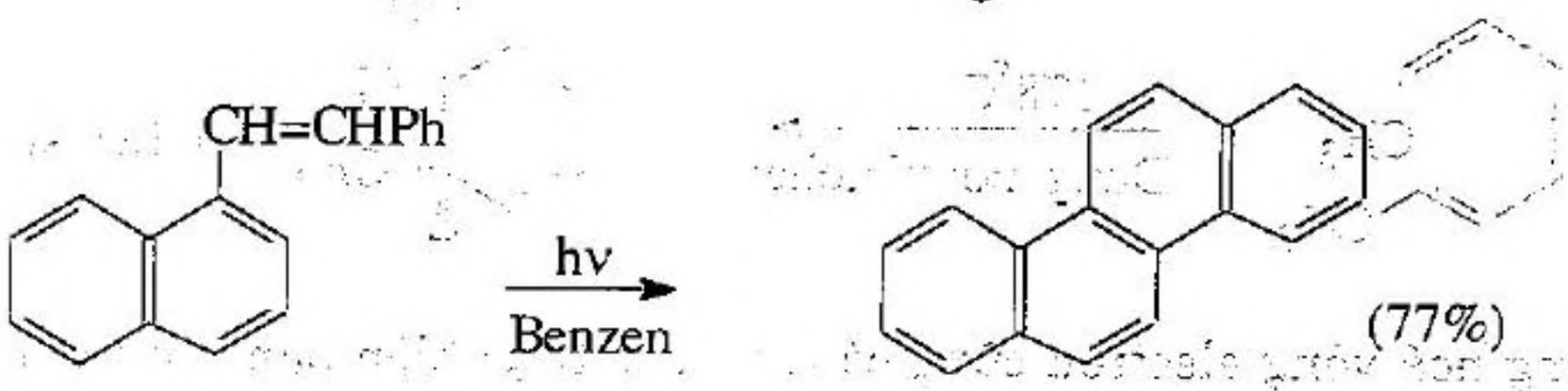
Ở đây, cùng với sự chiếu sáng anken còn xảy ra cả sự chuyển hoá tương hỗ giữa các đồng phân E và Z và do đó, đien hay trien, mà cấu hình của liên kết đôi không phải là cố định, có thể rơi vào chẳng những sự vòng hoá mà còn cả đồng phân hoá. Thí dụ:

Sự đồng phân hoá E → Z được ứng dụng trong quá trình quang vòng hoá các stinben (1,2-điarylêten). Khi chiếu sáng riêng biệt bất kì đồng phân nào trong chúng hoặc cả hỗn hợp đều dẫn tới sự tạo thành đihiđrophenantren, mà trong sự có mặt của không khí nó lại bị đehiđro hoá tự diễn biến để trở về phenantren.

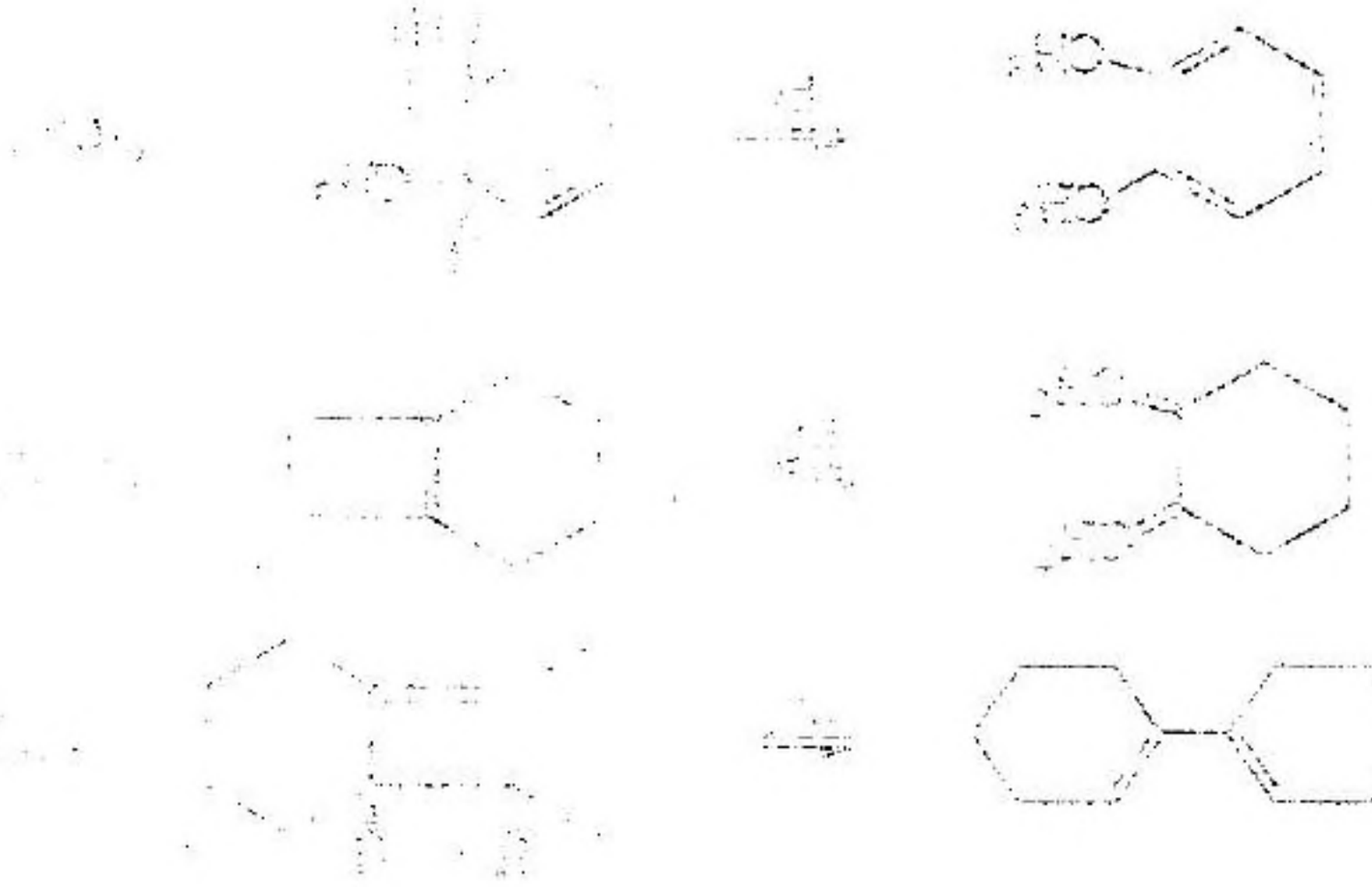
http://issuu.com/daykemquynhon







Đây có lẽ là con đường đơn giản nhất để điều chế các dẫn xuất của phenantren.



http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Chương 5

TỔNG HỢP HỮU CƠ TRÊN CƠ SỞ PHẢN ỨNG KHỬ HOÁ

Khử hoá và oxi hoá là hai quá trình xảy ra đồng thời và gắn liền với nhau. Nhưng về quan điểm tổng hợp hữu cơ ta phân tách thành hai quá trình riêng biệt để tiện cho sự xem xét và phân loại phương pháp.

5.1. PHƯƠNG PHÁP, TÁC NHÂN VÀ ĐIỀU KIỆN KHỬ HOÁ

Về mặt khử hoá người ta có thể phân chia thành 3 phương pháp chính:

5.1.1. Phương pháp hiđro hoá xúc tác

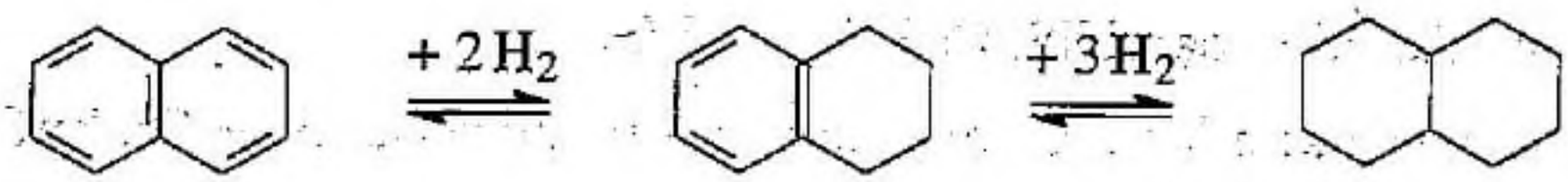
Hiđro hoá xúc tác là quá trình khử hoá các hợp chất hữu cơ bằng hiđro phân tử với xúc tác. Có thể phân chia thành các loại sau đây:

* Quá trình cộng hiđro vào liên kết bội (C=C, C≡C, C≡N). Khi đó sản phẩm được bão hoà hiđro một phần hay hoàn toàn. Quá trình này được coi như thuận nghịch (Hiđro hoá - Đehiđro hoá):

$$RCH{=}CHR' \overset{+H_2}{\rightleftharpoons} RCH_2CH_2R'$$

$$R{-}C{\equiv}C{-}R' \overset{+H_2}{\rightleftharpoons} R{-}CH{=}CH{-}R' \overset{+H_2}{\rightleftharpoons} RCH_2CH_2R'$$

$$R{-}C{\equiv}N \overset{+H_2}{\rightleftharpoons} [RCH{=}NH] \overset{+H_2}{\rightleftharpoons} RCH_2NH_2$$

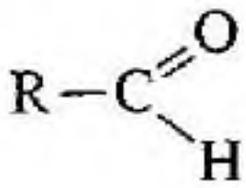
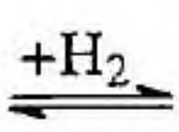
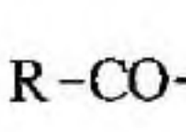


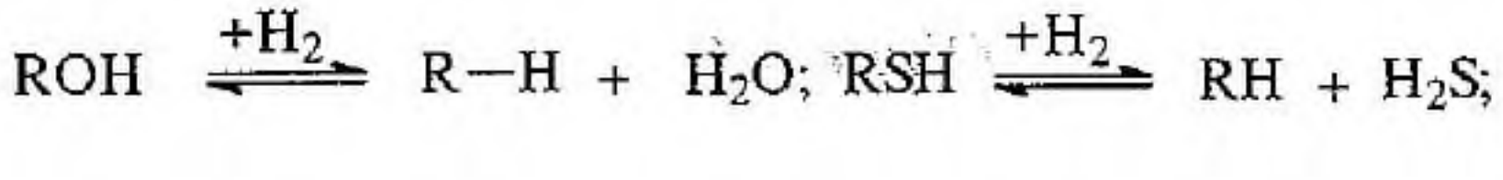
Naphtalen Tetralin Đecalin

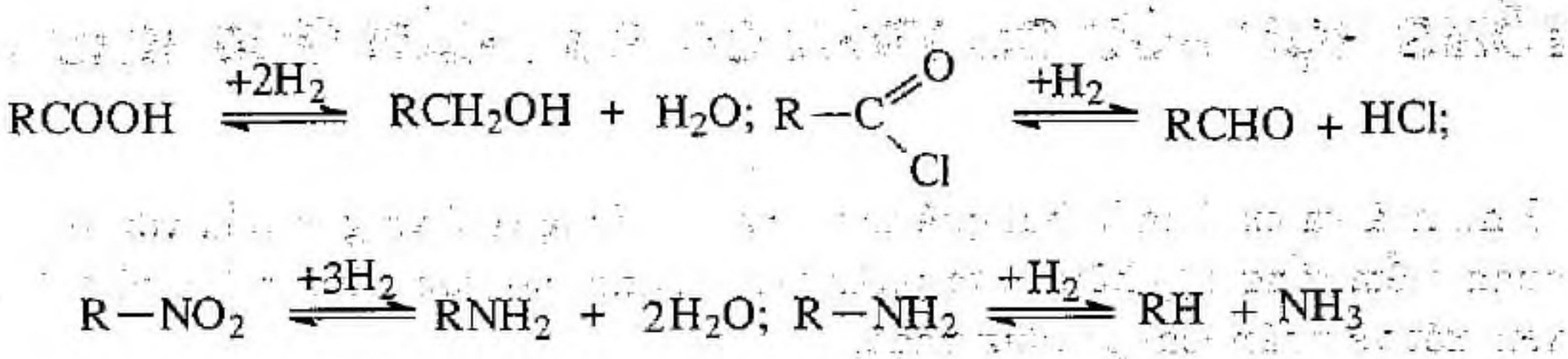
* Quá trình cộng hiđro vào dị tố. Quá trình này diễn ra với sự tách hoặc không tách các phân tử nhỏ như H_2O, H_2S, NH_3,...

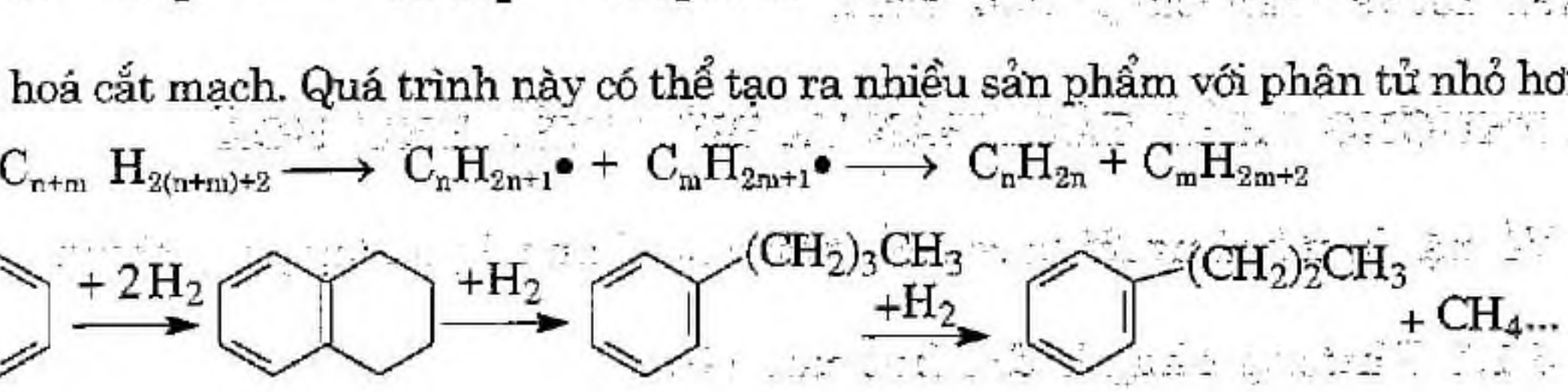
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

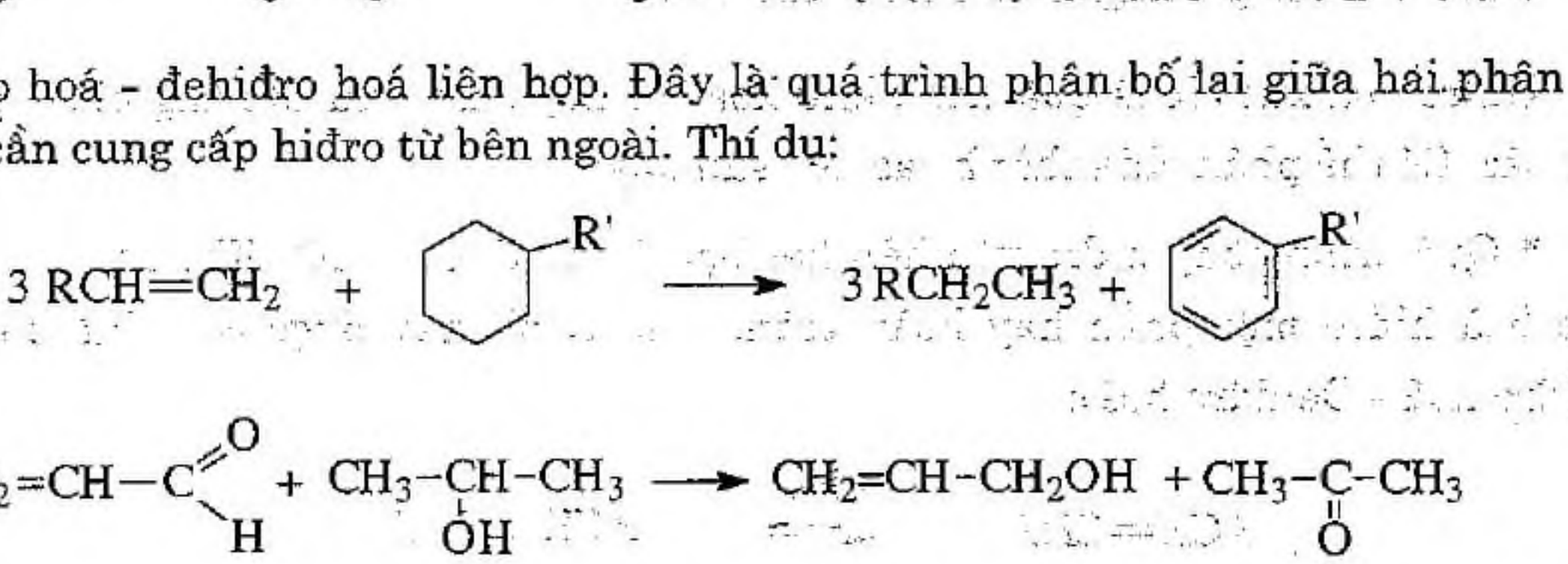






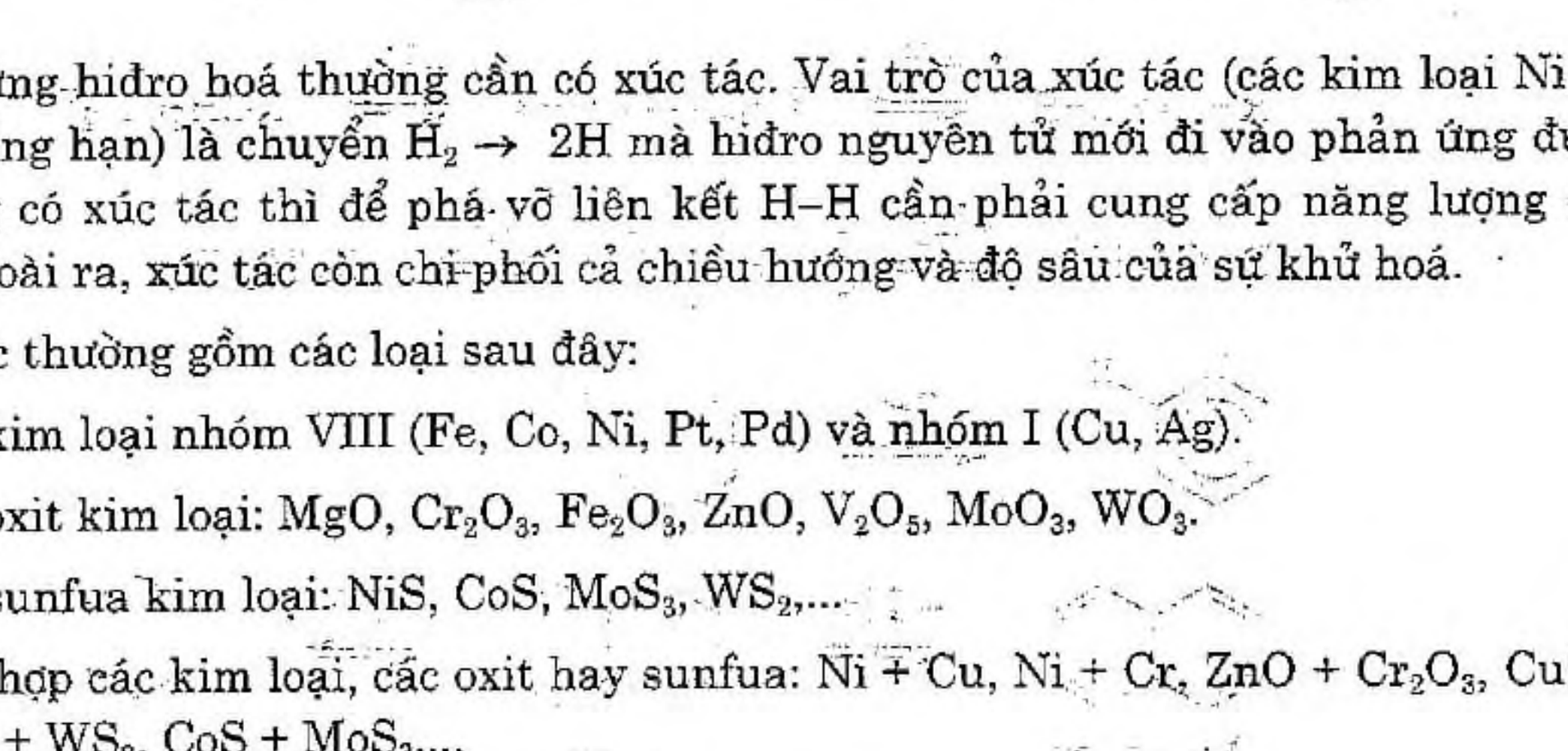




* Hiđro hoá cắt mạch. Quá trình này có thể tạo ra nhiều sản phẩm với phân tử nhỏ hơn.



* Hiđro hoá - đehiđro hoá liên hợp. Đây là quá trình phân bố lại giữa hai phân tử mà không cần cung cấp hiđro từ bên ngoài. Thí dụ:



Phản ứng hiđro hoá thường cần có xúc tác. Vai trò của xúc tác (các kim loại Ni, Pt hay Pd chẳng hạn) là chuyển $H_2 \rightarrow 2H$ mà hiđro nguyên tử mới đi vào phản ứng được. Nếu không có xúc tác thì để phá vỡ liên kết H–H cần phải cung cấp năng lượng 435 kJ/mol. Ngoài ra, xúc tác còn chi phối cả chiều hướng và độ sâu của sự khử hoá.

Xúc tác thường gồm các loại sau đây:

– Các kim loại nhóm VIII (Fe, Co, Ni, Pt, Pd) và nhóm I (Cu, Ag).

– Các oxit kim loại: MgO, Cr_2O_3, Fe_2O_3, ZnO, V_2O_5, MoO_3, WO_3.

– Các sunfua kim loại: NiS, CoS, MoS_3, WS_2,...

– Hỗn hợp các kim loại, các oxit hay sunfua: Ni + Cu, Ni + Cr, ZnO + Cr_2O_3, CuO + Cr_2O_3, NiS + WS_2, CoS + MoS_3,...

Xúc tác thường được chuẩn bị ở các dạng sau đây:

– Dạng phân tán (tức dạng keo của Pt, Ni,... chẳng hạn): Dạng này thường nhận được bằng cách nhiệt phân hay khử hoá muối của các kim loại tương ứng.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

– Dạng nghiền mịn hay ép viên: Dạng này nhận được bằng cách kết tủa từ các muối rồi rửa sạch, sấy khô và nung nóng.

– Dạng xúc tác trên chất mang: Dạng này nhận được bằng cách khử các oxit đã được phủ trên chất mang. Chất mang thường dùng là than hoạt tính, $BaSO_4$, $CaCO_3$,...

Quá trình hiđro hoá xúc tác có thể thực hiện ở áp suất thấp hoặc áp suất cao.

+ Hiđro hoá ở áp suất thấp được thực hiện ở điều kiện 1 ÷ 4 atm, nhiệt độ 0 ÷ 100^{0}C với xúc tác thường là Ni, Pt, Pd, hay Rodi trên chất mang.

+ Hiđro hoá ở áp suất cao được thực hiện ở 100 – 300 atm và nhiệt độ có thể tới 300^{0}C. Ngoài ra, quá trình hiđro hoá xúc tác còn phụ thuộc vào bản chất dung môi.

5.1.2. Khử hoá bằng các hiđrua kim loại

Các hiđrua kim loại được xem như đương lượng tổng hợp của xinton H^-, tức là ion hiđrua. Chúng thường là các chất khử mạnh (trừ các hiđrua kiềm nhất như NaH, CaH_2,...) và trong phản ứng chúng thường tương tác với các trung tâm electrophin. Một số các hiđrua phản ứng dễ dàng với nước và ancol, vì vậy dung môi cho loại phản ứng này tốt nhất là ete, tetrahiđrofuran (THF), các hiđrocacbon thơm (như benzen, toluen, xilen) hay điglim (tức là đimetylete của đietilenglicol: $CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$).

Dưới đây dẫn ra các hiđrua kim loại được dùng phổ biến làm tác nhân khử hoá và các dung môi thích hợp kèm theo:

Số TT	Hiđrua kim loại	Dung môi
1	$LiAlH_4$	Ete, THF, Điglim
2	$LiAlH[OC(CH_3)_3]_3$	THF, Điglim
3	$NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$ (kí hiệu RED-Al)	Benzen, Toluen, Xilen
4	$NaBH_4$	Nước, Etanol, Điglim
5	$NaBH_3(CN)$	Nước, metanol, đimetylsunfoxit
6	$LiBH_4$	THF, điglim
7	AlH_3	Ete, THF
8	$AlH[CH_2CH(CH_3)_2]_2$ (kí hiệu ĐIBAl–H)	Toluen, $CH_3O(CH_2CH_2)OCH_3$

Trong số này thì $LiAlH_4$, $NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$ và AlH_3 là các tác nhân khử hoá mạnh nhưng tính chọn lọc rất kém. Trong trường hợp khử hoá hợp chất cacbonyl – α, β – không no có thể sử dụng các tác nhân trên, khi đó tính chọn lọc giảm dần từ $NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$ đến AlH_3 rồi cuối cùng là $LiAlH_4$:

$$Ph(CH_2)_3OH \xleftarrow{LiAlH_4} Ph\,CH{=}CH{-}CHO \xrightarrow{AlH_3} PhCH{=}CH{-}CH_2OH$$

So với $LiAlH_4$ thì tác nhân khử $NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$ có các ưu việt sau đây:

– Không chảy rữa trong không khí ẩm và rất ổn định trong không khí khô.

– Bền vững nhiệt đến 200^{0}C.

– Tan tốt trong các dung môi hiđrocacbon thơm.

https://fb.com/tailieuchuyenquynhon

Xianbohiđrua: $NaBH_3(CN)$ cũng là tác nhân khử hoá rất chọn lọc. Thí dụ: Trong môi trường trung tính với dung môi là Hexametylphotphotriamit thì nó có thể khử ankyl halogenua bậc một trong sự có mặt của các anđehit.

Ngoài ra, dung môi cũng ảnh hưởng rất đáng kể tới tính chọn lọc của tác nhân khử hoá.

Như vậy, từ tất cả các điều đã trình bày ở trên cần chú ý rằng sự lựa chọn đúng tác nhân khử hoá hiđrua kim loại, dung môi và điều kiện phản ứng là rất quan trọng, đặc biệt khi khử hoá chọn lọc các phân tử chứa nhiều nhóm chức có khả năng bị khử hoá.

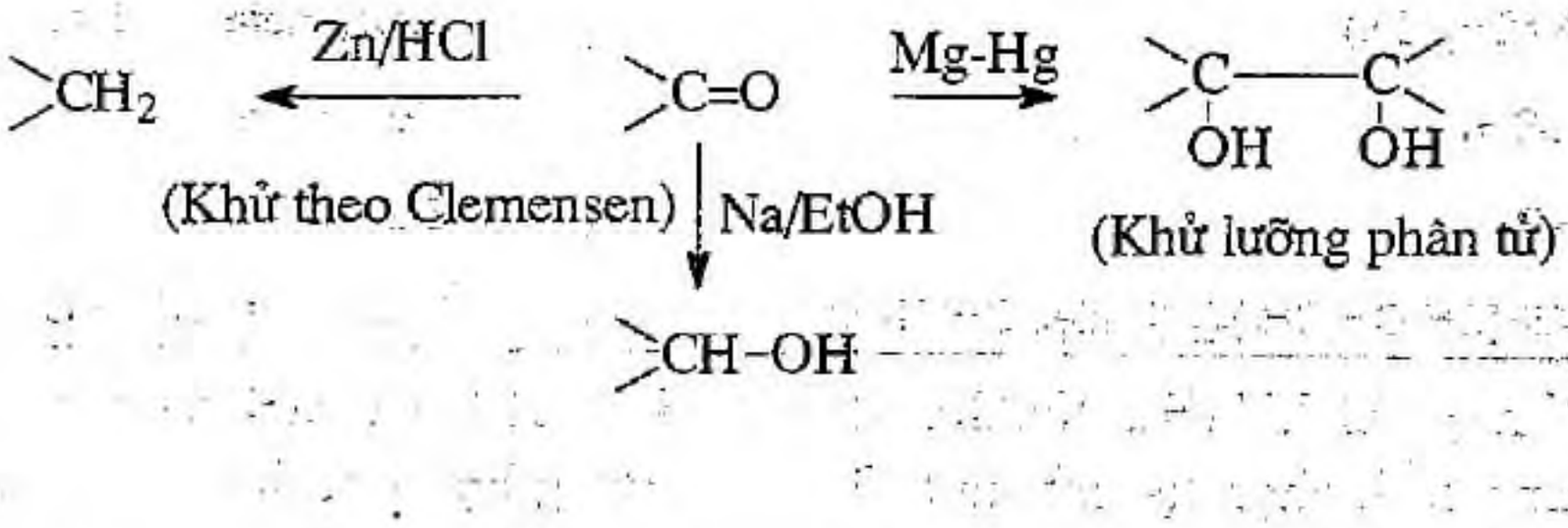
5.1.3. Khử hoá bằng các kim loại hoà tan

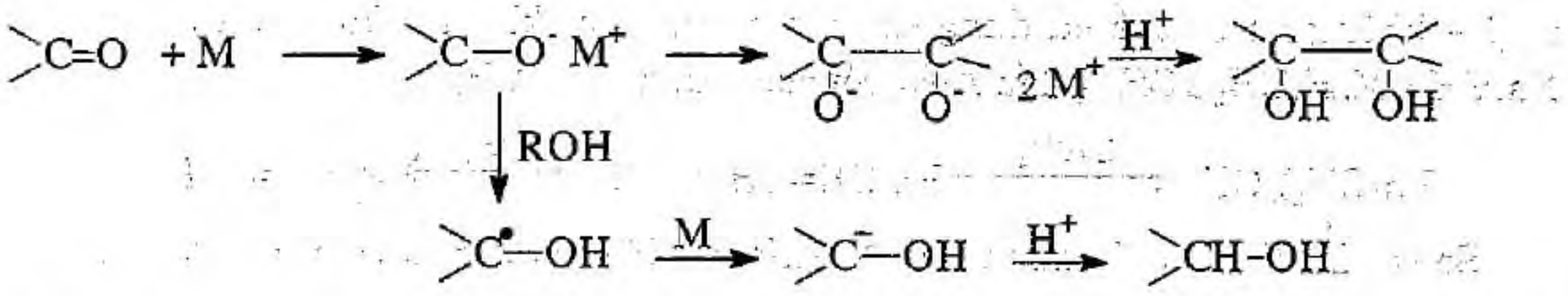
Phương pháp này dựa trên khả năng khử hoá của một nhóm rất lớn các tác nhân. Chúng thường là các kim loại trong môi trường axit hay trong amoniac hoặc ancol (Na/C_2H_5OH, Na/NH_3 lỏng, Fe/HCl, Zn/CH_3COOH, Sn/HCl, $Ni/H_2N–NH_2$, ...), là các hỗn hống trong môi trường axit (Mg–Hg/HCl, Zn–Hg/HCl,...).

Về mặt bản chất, trước hết người ta coi quá trình khử hoá này là tạo ra "hiđro mới sinh", rồi chính "hiđro mới sinh" khử hoá hợp chất hữu cơ. Nhưng thực chất đây là sự chuyển eclectron từ kim loại tới cơ chất, tức là chất cho proton (thí dụ, nước, etanol, amoniac, axit,...) có sẵn ở giai đoạn chuyển electron hoặc được bổ sung tiếp sau đó.

Tuỳ thuộc vào điều kiện phản ứng, sự khử hoá cacbonyl có thể dẫn tới ba loại sản phẩm: Ancol, pinacol và ankan.

Sự khử hoá đến ancol tiến hành trong sự có mặt của chất cho proton, trong khi đó anion- gốc được tạo ra ban đầu thì lại bắt đầu bị proton hoá rồi sau đó chuyển thành cacbonyl do sự chuyển electron thứ hai. Nếu vắng mặt chất cho proton thì anion- gốc bị đime hoá thành đianion- pinacolat.





Ngoài ra, trong các điều kiện xác định, cũng có thể thực hiện khử hoá nhờ dòng điện (khử hoá điện hoá) mà cơ chế cũng tương tự như khử hoá với kim loại hoà tan.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

5.2. KHỬ HOÁ HIĐROCACBON

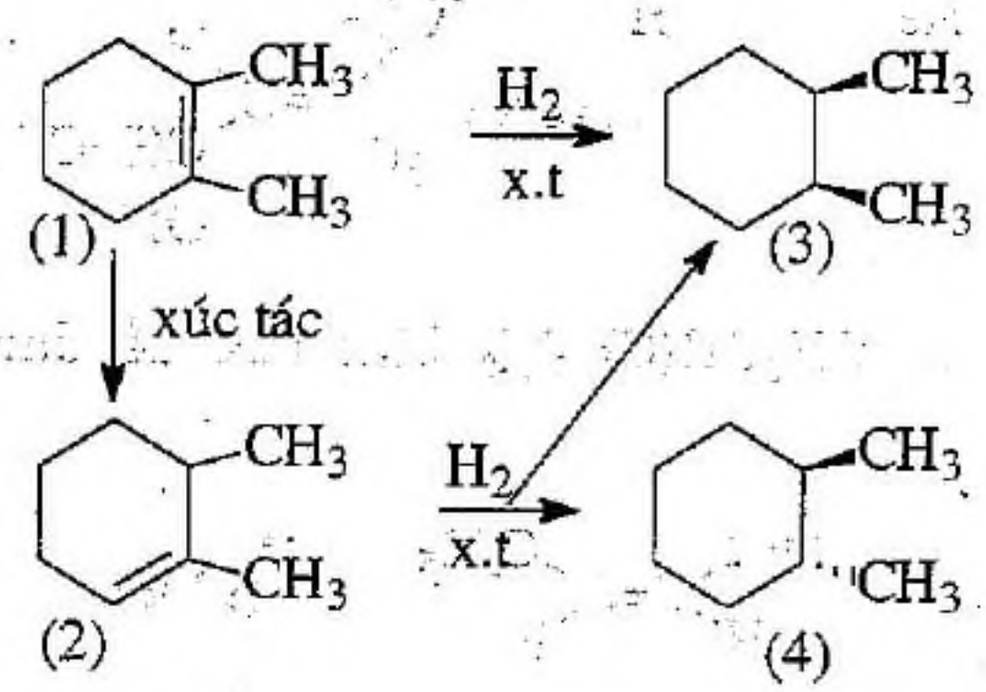
5.2.1. Khử hoá anken

Anken dễ dàng được hiđro hoá xúc tác đến ankan:

$$RCH{=}CH_2 \xrightarrow[x.t]{H_2} RCH_2CH_3$$

Xúc tác thường dùng là Ni, Pt, Pd hay Rh.

Quá trình hiđro hoá này được coi là sự cộng hợp cis, nhưng thường kèm theo sự chuyển vị trên bề mặt xúc tác nên sản phẩm tạo thành thường là hỗn hợp các đồng phân cis và trans. Thí dụ:



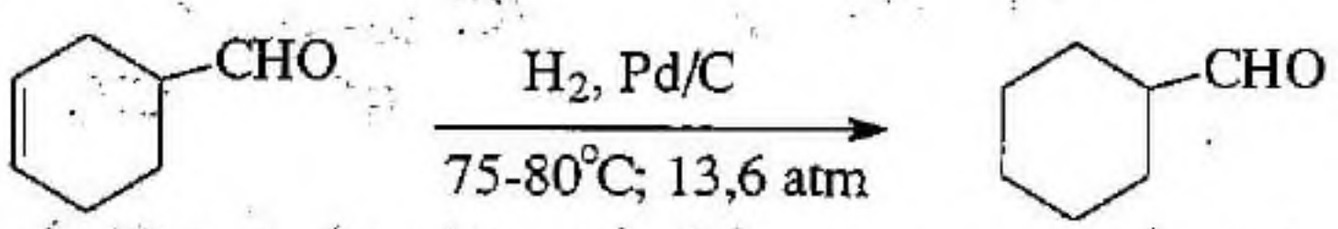
(1) $\xrightarrow[t^o \text{ phòng, } CH_3COOH]{H_2,\ 1\ atm,\ PtO_2}$ (3) + (4) (82% : 18%)

(1) $\xrightarrow[t^o \text{ phòng, } CH_3COOH]{H_2,1\ atm,\ Pd/Al_2O_3}$ (3) + (4) (23% : 77%)

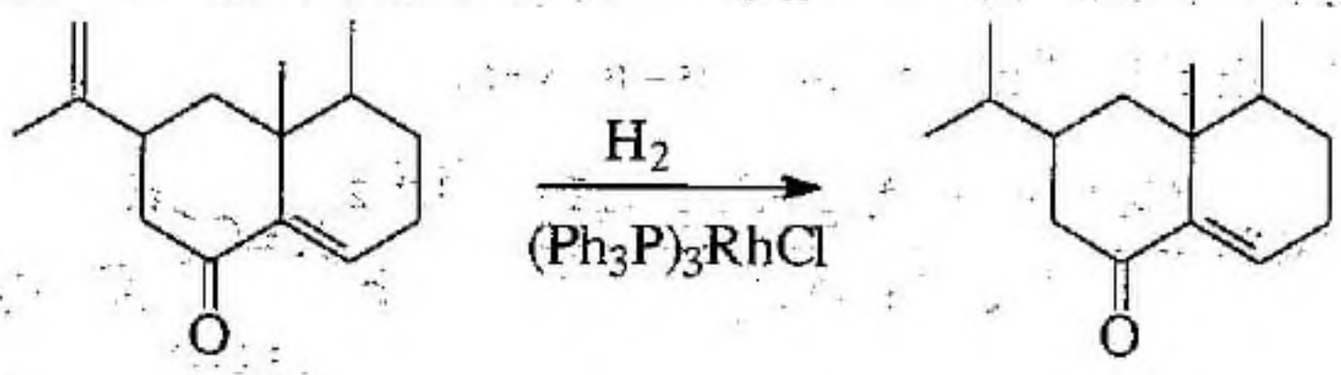
Từ đây thấy rõ xúc tác Pt gây ra sự raxemic hoá nhỏ hơn các xúc tác khác (như Pd chẳng hạn).

Trường hợp muốn khử hoá chọn lọc liên kết đôi trong khi vẫn bảo toàn nhóm este, xeton và đôi khi cả nhóm anđehit, nghĩa là đảm bảo tính chọn lọc ở mức độ cao, thì cần sử dụng xúc tác đồng thể như Tri (triphenylphotphin) rođiclorua [$(Ph_3P)_3RhCl$] chẳng hạn:

$$PhCH{=}CHCOPh \xrightarrow[CH_3COOEt]{H_2/Pt} PhCH_2CH_2COPh \qquad (90\%)$$



(80%)

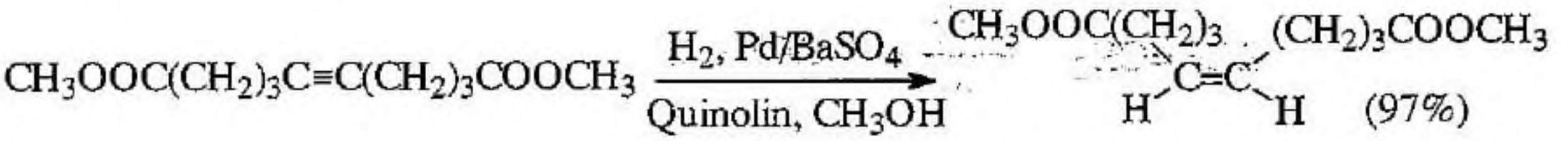


(94%)

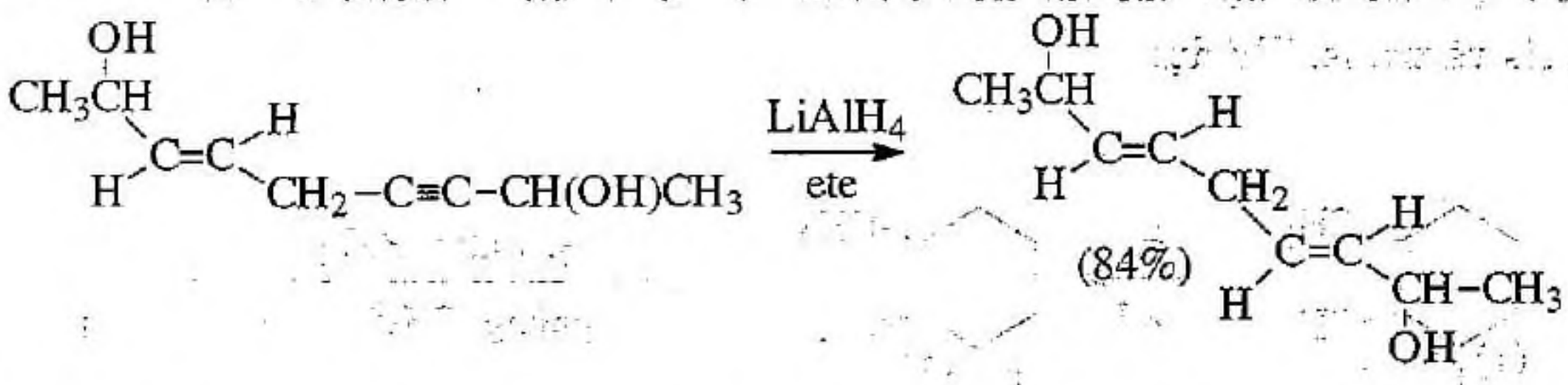
http://issuu.com/daykemquynhon

5.2.2. Khử hoá ankin

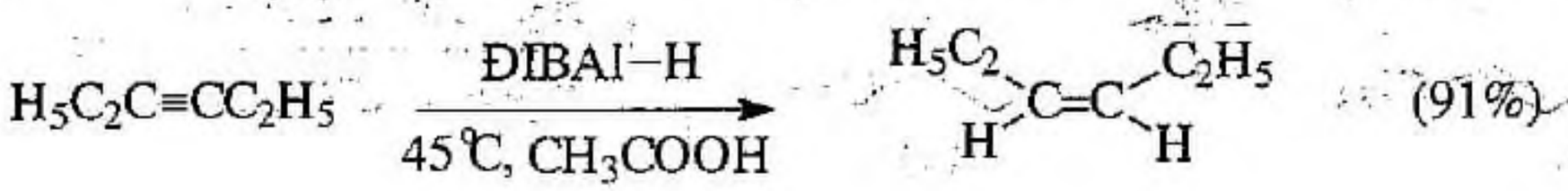
Các ankin thường được hiđro hoá xúc tác hoàn toàn đến ankan. Nhưng nếu sử dụng xúc tác nhẹ nhàng hơn (như $Pd/BaSO_4$ chẳng hạn) thì có thể dừng ở giai đoạn tạo thành cis- anken trung gian.



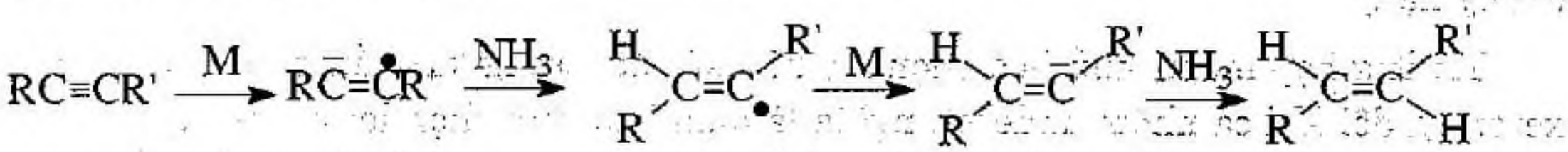
Lithi nhôm hiđrua ($LiAlH_4$) khó khử hoá ankin béo, nhưng có thể khử α-hiđroxiankin và các axit α, β-ankin đến ancol trans-alylic.



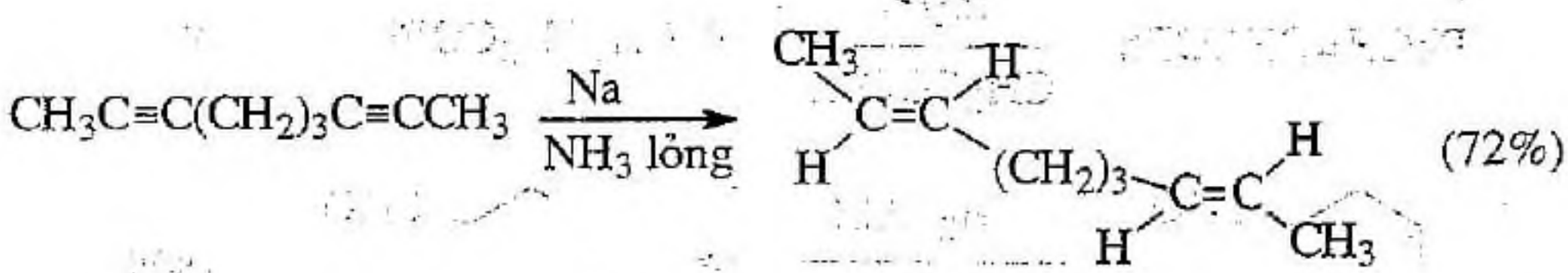
Điisobutyl nhôm hiđrua (ĐIBAl–H): $AlH[CH_2CH(CH_3)_2]_2$ khử hoá dễ dàng các ankin béo thành cis-anken tương ứng:



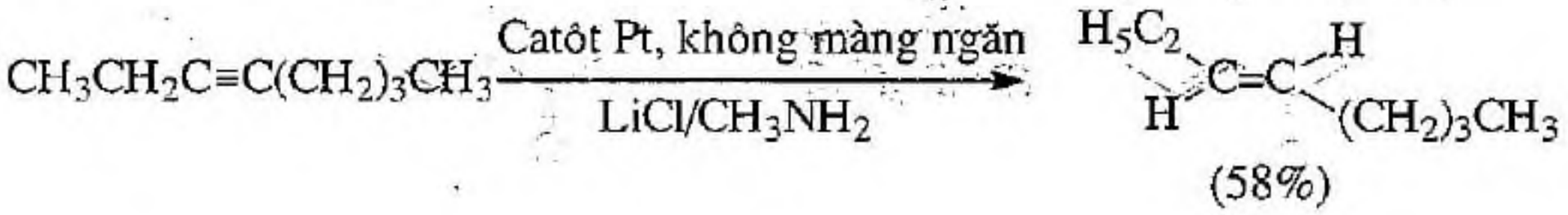
Phương pháp chung nhất khử nối ba ở giữa mạch là dùng kim loại kiềm (Li, Na) trong amoniac lỏng. Khi đó có thể nhận được cis- hoặc trans-anken.



Thí dụ:

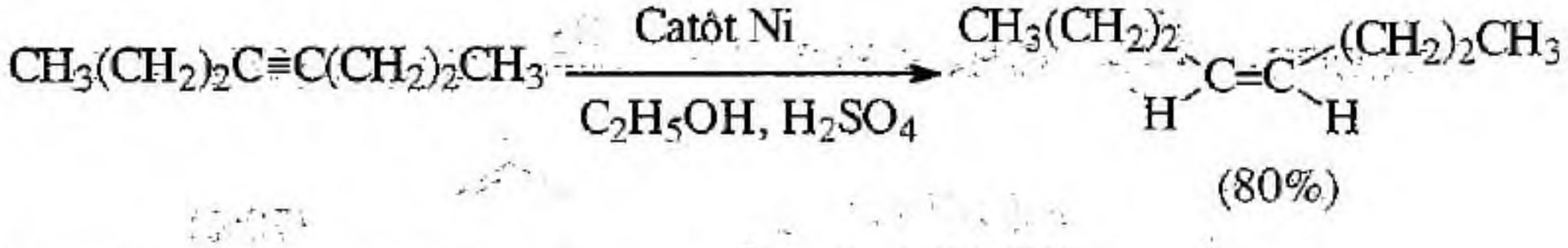


Khi khử hoá các ankin bằng con đường điện hoá, nếu dùng catôt Pt thì cho trans-anken; còn nếu dùng catôt Ni thì lại nhận được cis- anken:



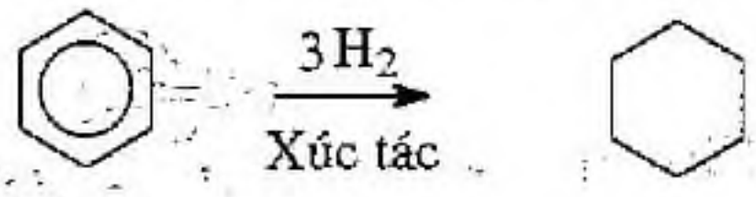
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com



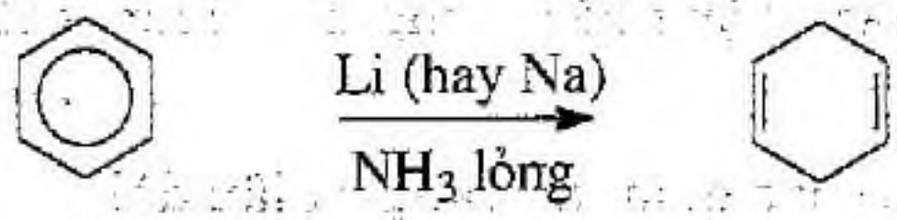
5.2.3. Khử hoá các hiđrocacbon thơm và dị vòng thơm

Trong số hiđrocacbon thơm thì sự khử hoá benzen thành xiclohex có ý nghĩa hơn cả.



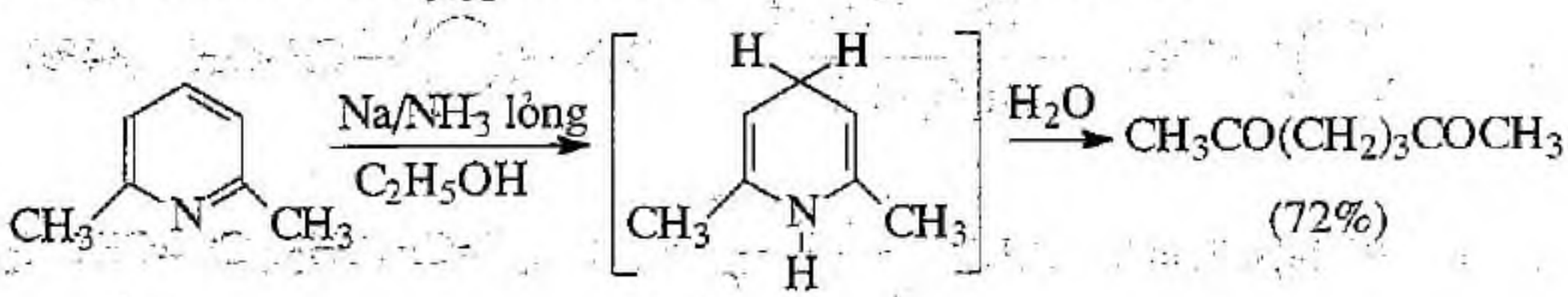
Phản ứng thường được thực hiện ở pha lỏng với xúc tác Ni Raney, Ni/ Al_2O_3 hoặc Pt/Al_2O_3 hay Rh/Al_2O_3, ở nhiệt độ không quá 232°C. Phản ứng toả nhiệt, do đó cần dẫn nhiệt ra. Tỉ lệ của hỗn hợp benzen - xiclohexan theo khối lượng là 1:3. Khi đó nguồn nhiệt toả ra được dùng để cất lấy xiclohexan. Nói cách khác, cho xiclohexan vào hỗn hợp phản ứng chính là để dẫn nhiệt toả ra từ phản ứng. Tỉ lệ mol H_2: C_6H_6 = 3:1. Áp suất phản ứng p = 2,5 – 4 MPa. Với điều kiện đó thì hiệu suất xiclohexan có thể đạt tới hơn 99%.

Nếu dùng Li hay Na trong amoniac lỏng làm tác nhân khử hoá thì có thể chuyển benzen thành xiclohexađien - 1,4:



Trong trường hợp này nhóm thế hút electron trong vòng benzen sẽ làm dễ dàng cho quá trình khử hoá và ngược lại.

Hiđro hoá muối của piridin ở áp suất cao dẫn tới sự tạo thành piperidin. Nhưng nếu dùng natri trong amoniac lỏng hay trong etanol thì thường chỉ khử đến 1,4-đihiđropiriđin và rồi tiếp theo diễn ra sự khử hoá mở vòng.



5.3. KHỬ HOÁ CÁC NHÓM CHỨC

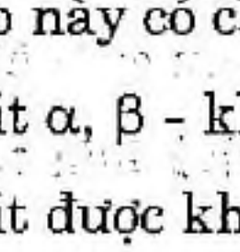
5.3.1. Khử hoá các anđehit và xeton

Các anđehit và xeton có thể được hiđro hoá nói riêng và khử hoá nói chung đến ancol tương ứng rồi cuối cùng đến ankan. Trong số này khử hoá bằng isopropylat nhôm (phản ứng Meerwein - Ponndorf- Verley) có nhiều ưu việt hơn cả. Thí dụ:

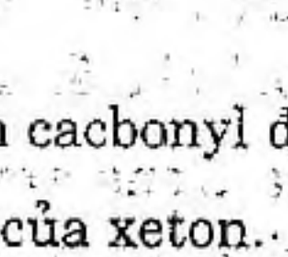
$$RCHO \xrightarrow{H_2} RCH_2OH \xrightarrow{H_2} RCH_3 + H_2O$$

http://issuu.com/daykemquynhon

$$C_6H_5COCH_3 \xrightarrow{H_2} C_6H_5{-}CHOH{-}CH_3 \xrightarrow{H_2} C_6H_5CH_2CH_3 + H_2O$$

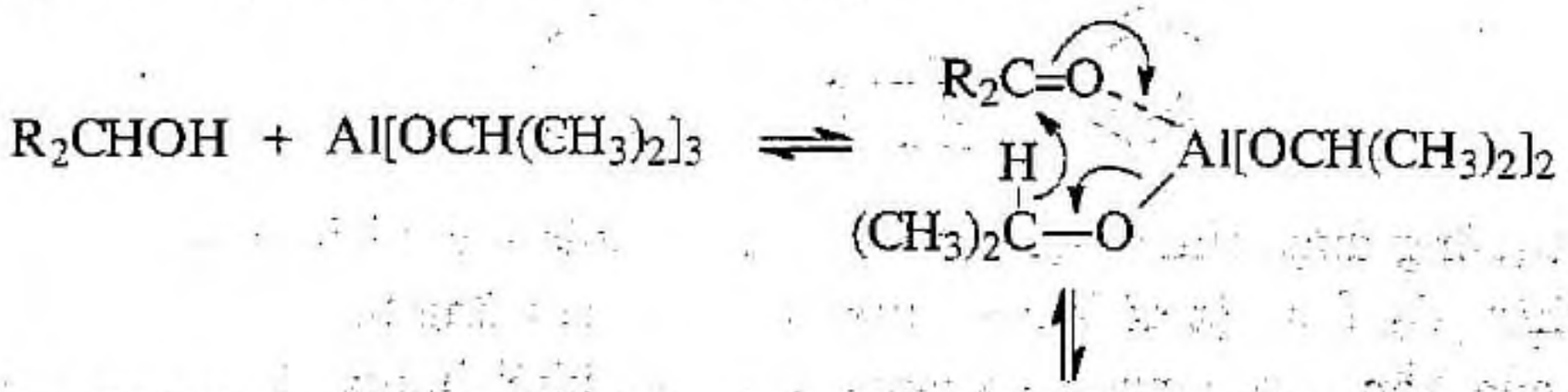


$$\xrightarrow{Al[OCH(CH_3)_2]_3}$$



(70%)

Về mặt cơ chế phản ứng có thể trình bày như sau:



Phương pháp này có các ưu điểm sau đây:

– Các anđehit α, β - không no chỉ được khử nhóm cacbonyl để thành ancol alylic.

– Các anđehit được khử dễ dàng trong sự có mặt của xeton.

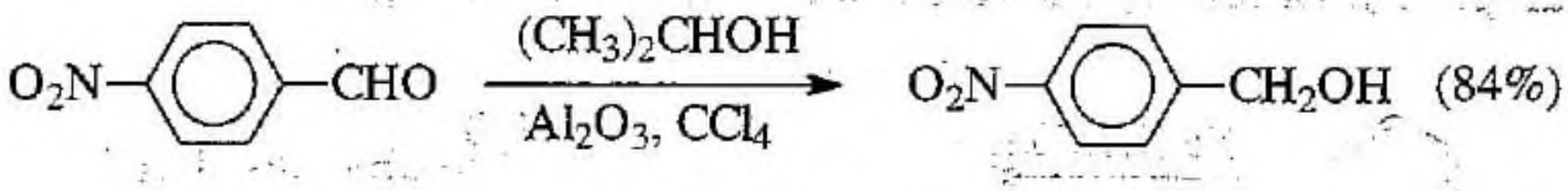
– Nhiều nhóm chức khác không bền trong điều kiện khử hoá nhưng vẫn được giữ nguyên.

– Isopropylat nhôm được bảo quản dễ dàng và lâu dài

– Rẻ tiền và dễ tách sản phẩm khử hoá.

Dưới đây dẫn ra thêm một số thí dụ để chứng minh các ưu điểm đó.

$$PhCOCH_2Br \xrightarrow{Al[OCH(CH_3)_2]_3} PhCH(OH)CH_2Br \quad (85\%)$$



$$(CH_3)_2C{=}CH(CH_2)_2CH{=}CH{-}CHO \xrightarrow[Al_2O_3,\ CCl_4]{(CH_3)_2CHOH} (CH_3)_2C{=}CH(CH_2)_2CH{=}CHCH_2OH \quad (88\%)$$

Sự khử hoá lưỡng phân tử hay sự khử hoá xeton đến pinacol xảy ra thường do tác dụng của các hỗn hống kẽm, magie hay nhôm trong sự vắng mặt của chất cho proton. Khi đó tạo ra lúc đầu ion- gốc rồi sau đó thành đianion của 1,2- điol do sự đime hoá. Thí dụ:

$$2\,CH_3COCH_3 \xrightarrow[\text{Benzen sôi}]{Mg-Hg} CH_3{-}\overset{OH}{\overset{|}{C}}(CH_3){-}\overset{OH}{\overset{|}{C}}(CH_3){-}CH_3 \quad (50\%)$$

Cơ chế phản ứng có thể như sau:

http://issuu.com/daykemquynhon

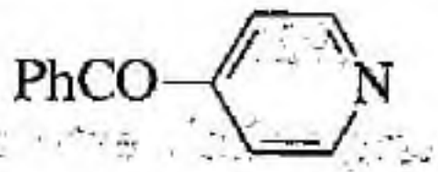
www.hoahocmoingay.com

$$2\,CH_3COCH_3 \xrightarrow[\text{Benzen sôi}]{Mg-Hg} \left[(CH_3)_2\dot{C}-O^-\right]_2 Mg^{2+} \longrightarrow \begin{matrix}(CH_3)_2C-O^- \\ | \\ (CH_3)_2C-O^-\end{matrix} Mg^{2+} \longrightarrow$$

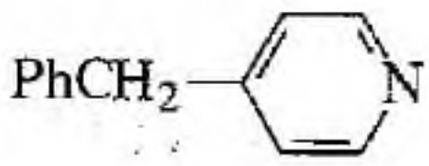
$$\xrightarrow{H_2O} (CH_3)_2C(OH)-C(OH)(CH_3)_2$$

Khi khử hóa các xeton bằng hỗn hống cũng có thể dẫn tới sự tạo thành ankan. Thí dụ:

$$PhCOCH_2CH_2COOH \xrightarrow{Zn\text{-}Hg/HCl} Ph(CH_2)_3COOH \qquad (85\%)$$



$$\xrightarrow{Zn\text{-}Hg/HCl}$$



(80%)

Nhưng phương pháp chung nhất khử hoá nhóm cacbonyl thành metylen nhờ kim loại trong môi trường axit (thí dụ Zn/HCl) là phản ứng Clemensen.

$$R_2CO \xrightarrow[(Zn/HCl)]{[H]} RCH_2R$$

Thông thường, phản ứng được thực hiện trong sự có mặt của toluen (với tính chất dung môi) để sao cho nhận được hệ ba pha, mà trong đó cơ bản xeton nằm ở lớp toluen bên trên; còn hợp chất cacbonyl được proton hoá nằm ở lớp nước thì bị khử trên bề mặt kim loại làm xúc tác. Cơ chế đó có thể được trình bày như sau:

$$\underset{Zn^{\cdot\cdot}\ Zn^{\cdot\cdot}\ Zn^{\cdot\cdot}}{\overset{\overset{+}{O}H}{\overset{\|}{R-C-R}}} \longrightarrow \underset{Zn^{\cdot\cdot}\ Zn^{+}\ Zn^{\cdot\cdot}}{\overset{OH}{\overset{|}{R-C-R}}} \overset{H^+}{\rightleftharpoons} \underset{Zn^{\cdot\cdot}\ Zn^{+}\ Zn^{\cdot\cdot}}{\overset{\overset{+}{O}H_2}{\overset{|}{R-C-R}}} \xrightarrow[-H_2O]{-Zn^{2+}} \underset{Zn^{\cdot\cdot}\ Zn^{\cdot\cdot}}{\overset{}{\overset{\|}{R-C-R}}} \xrightarrow[-Zn^{2+}]{2H^+} \underset{Zn^{\cdot\cdot}}{RCH_2R}$$

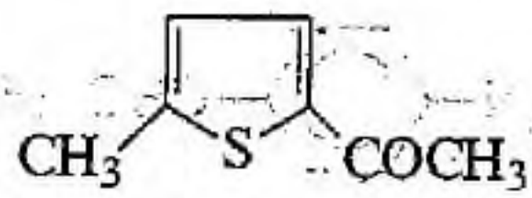
Mục đích thực hiện phản ứng trong hệ ba pha là làm giảm tới mức tối thiểu khả năng khử hoá lưỡng phân tử do sự duy trì nồng độ rất thấp của hợp chất cacbonyl được proton hoá trên bề mặt kim loại xúc tác.

Bổ sung cho phản ứng Clemensen là phương pháp khử hoá Kizner-Volf và cả cải tiến của Hoàng Minh Long. Bản chất của phương pháp này là hợp chất xeton được khử hoá trong môi trường kiềm mạnh qua dẫn xuất hiđrazon trung gian. Phản ứng thường được thực hiện bằng cách đun nóng hỗn hợp xeton, hiđrazin hiđrat, Kali hiđroxit trong dung môi có nhiệt độ sôi cao như đimetylsunfoxit chẳng hạn.

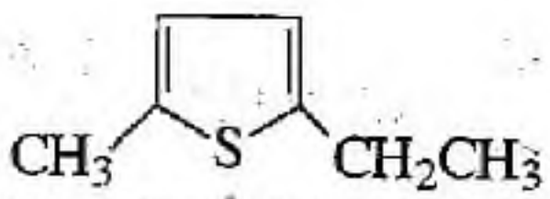
$$R_2C{=}O \xrightarrow{H_2N-NH_2} R_2C{=}N-NH_2 \xrightarrow{OH^-} R_2C{=}N\bar{N}H \overset{R'OH}{\rightleftharpoons} R_2CHN{=}NH \xrightarrow{OH^-}$$

$$\longrightarrow R_2CHN{=}\bar{N} \longrightarrow R_2\bar{C}H + N_2 \xrightarrow{R'OH} R_2CH_2$$

Thí dụ:



$$\xrightarrow[KOH,\ 200^oC]{H_2N-NH_2}$$



(83%)

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

$$CH_3COCH_2COO(CH_2)_9CH_3 \xrightarrow[NaBH_3CN,\ sunfolan,\ DMF/H^+]{p\text{-}CH_3C_6H_4SO_2NHNH_2} CH_3(CH_2)_2COO(CH_2)_9CH_3 \quad (65\%)$$

5.3.2. Khử hoá axit cacboxylic và các dẫn xuất của chúng

Các axit thường không bị khử hoá bởi hiđro với xúc tác, nhưng có thể bị khử đến ancol bởi $LiAlH_4$ hay Na/C_2H_5OH (phương pháp Buvo- Blăng).

$$CH_3CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}COOH \xrightarrow[ete]{LiAlH_4} CH_3CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH_2OH \quad (92\%)$$

Nhưng con đường khử hoá axit tốt nhất là chuyển chúng thành este rồi khử este bằng $LiAlH_4$ hay Na/ C_2H_5OH. Bản thân este cũng có thể bị hiđro hoá xúc tác đến ancol bậc một. Thí dụ:

$$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOEt \xrightarrow{Na/C_2H_5OH} CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7CH_2OH \quad (50\%)$$

Để thực hiện theo phương pháp này thì với axit béo từ C_7 đến C_9 thường este hoá bằng butanol (C_4H_9OH), còn axit béo từ C_{10} đến C_{18} thường dùng metanol (CH_3OH) để este hoá. Phương pháp này cũng dùng cả cho sự khử hoá các axit đicacboxylic.

Điều kiện khử hoá theo phương pháp này còn phụ thuộc vào bản chất xúc tác. Thí dụ:

– Xúc tác (Cu–Cr) thực hiện ở 300 – 400°C và 20 MPa.

– Xúc tác (Zn–Cr) thực hiện ở 250°C và 20– 30 MPa.

– Xúc tác (Cu–Zn–Cr) thực hiện ở 325°C và 30 MPa

Với đibutyl ađipat hay đibutyl sucxinat thường dùng xúc tác (Cu–Cr–Ba) thực hiện ở 250 – 260°C và áp suất gần 30 MPa.

Các clorua axit có thể được hiđro hoá xúc tác thành anđehit tương ứng theo phương pháp Rosenmund.

$$R{-}C(=O){-}Cl \xrightarrow[Pd/BaSO_4]{H_2} RCHO + HCl$$

Tri(tert-butoxi) nhôm hiđrua Lithi [$LiAlH(OBu\text{–}tert)_3$] là tác nhân khử hoá chọn lọc nhóm axyl halogenua thành nhóm anđehit với hiệu quả cao. Thí dụ:

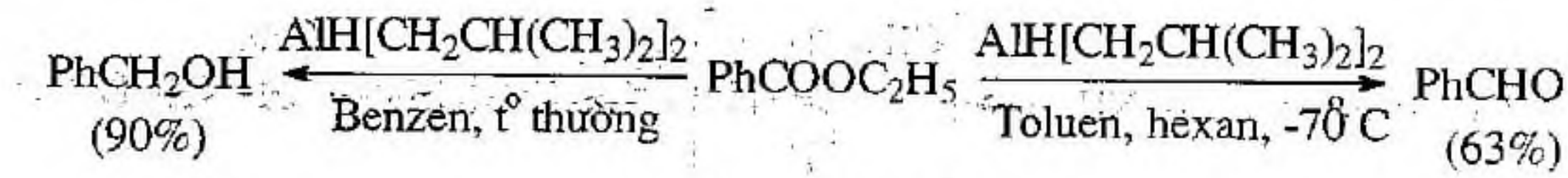
$$O_2N{-}C_6H_4{-}COCl \xrightarrow[THF,\ -78^oC]{LiAlH(OBu\text{-}tert)_3} O_2N{-}C_6H_4{-}CHO \quad (81\%)$$

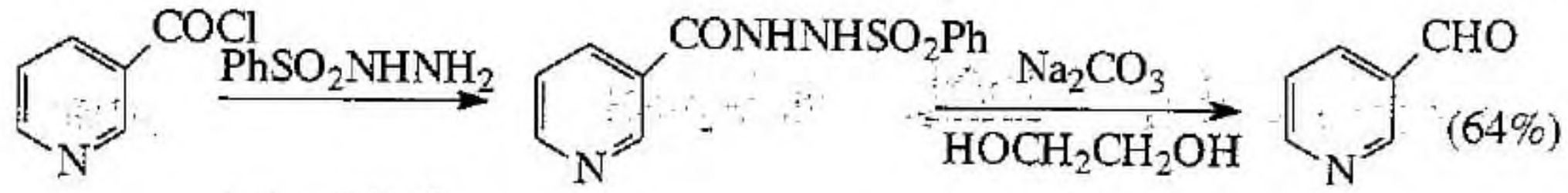
Các hiđrua kim loại cũng có thể chuyển axit cacboxylic thành anđehit tương ứng nhờ vào sự khử các dẫn xuất amit hay este của axit hoặc qua sunfonylhiđrazit.

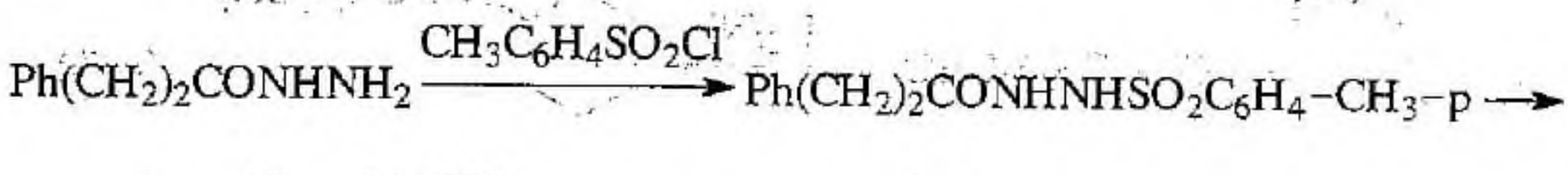
$$O_2N{-}C_6H_4{-}CON(CH_3)_2 \xrightarrow[ete,\ 0^oC]{LiAlH(OC_2H_5)_3} O_2N{-}C_6H_4{-}CHO \quad (60\%)$$

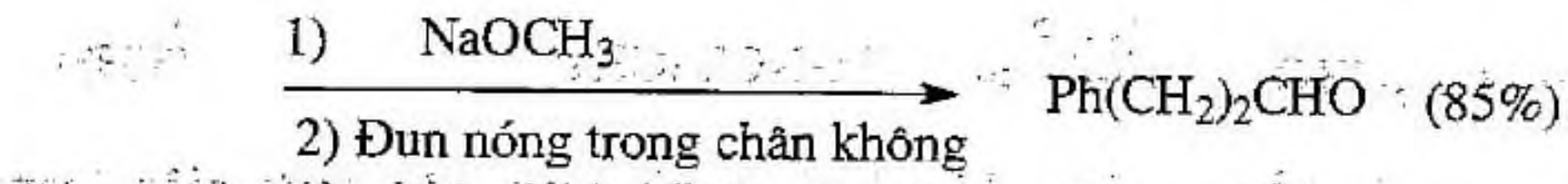
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

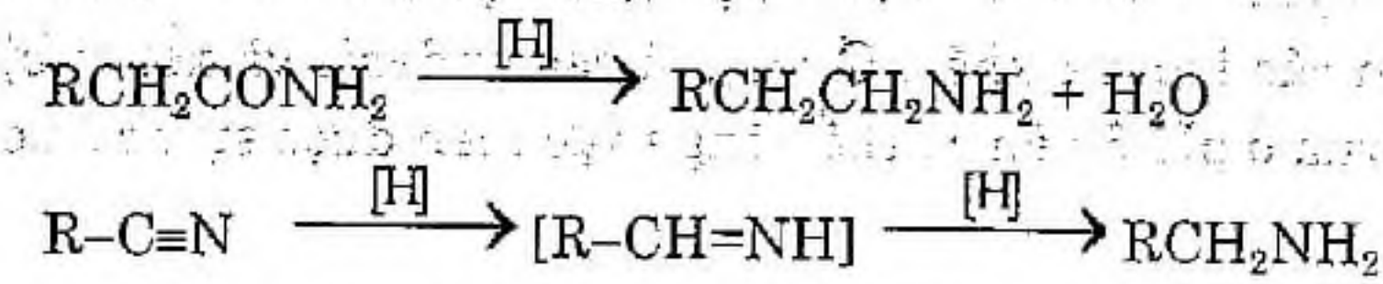




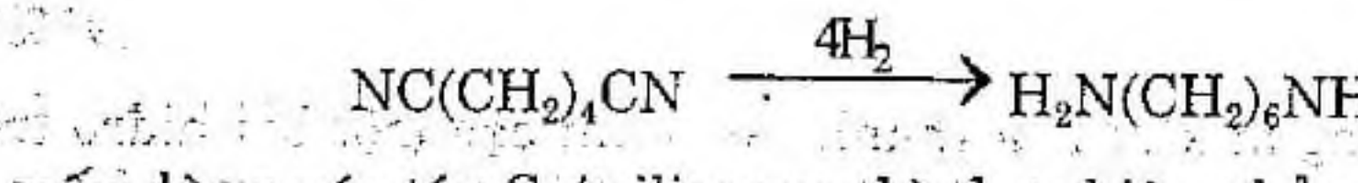




Các amit và nitrin được khử hoá đến amin:

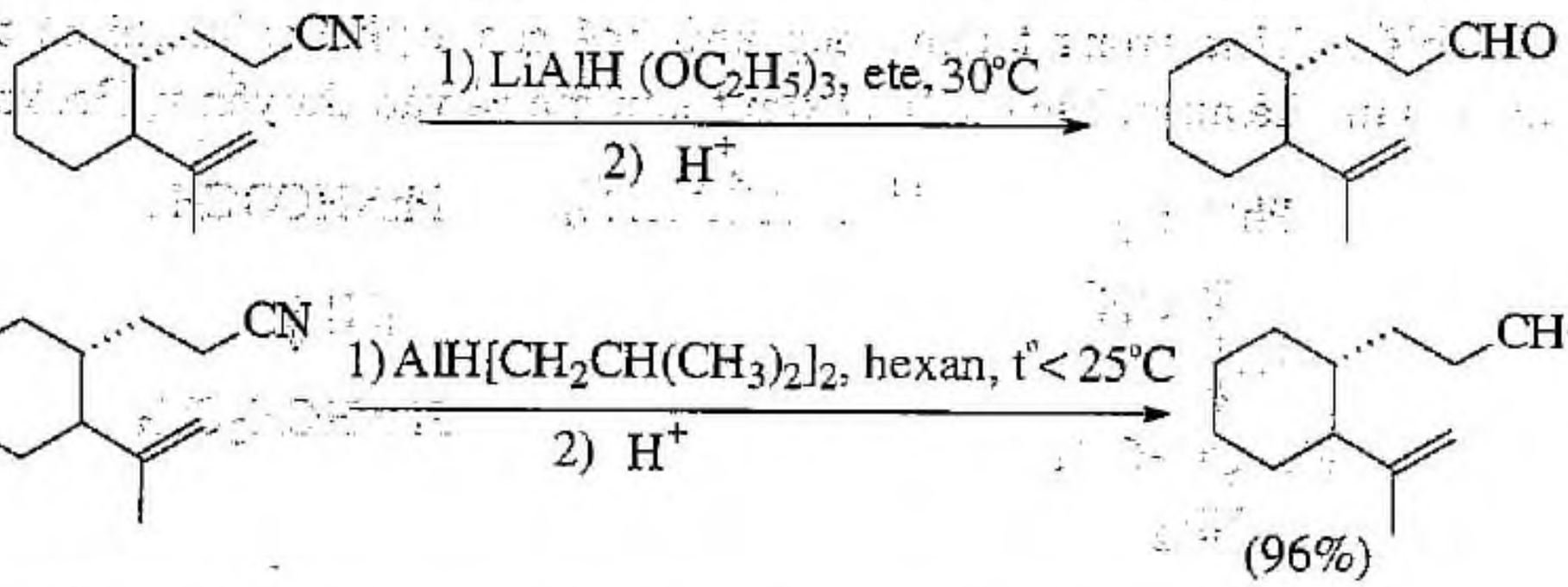


Sự khử hoá đinitrin của axit ađipic (tức là ađiponitrin) thành hexametylen-điamin có ý nghĩa lớn trong thực tế công nghiệp (vì nó tạo ra nguồn nguyên liệu chính sản xuất nilon – 66).



Ở đây, nếu dùng xúc tác Co/ silicagen thì thực hiện phản ứng ở 125°C và 30 MPa; còn nếu tiến hành phản ứng với xúc tác Ni Raney thì ở 80 – 100°C và 5 – 8 MPa. Phản ứng thường thực hiện ở pha lỏng và cho hiệu suất 80 – 90%.

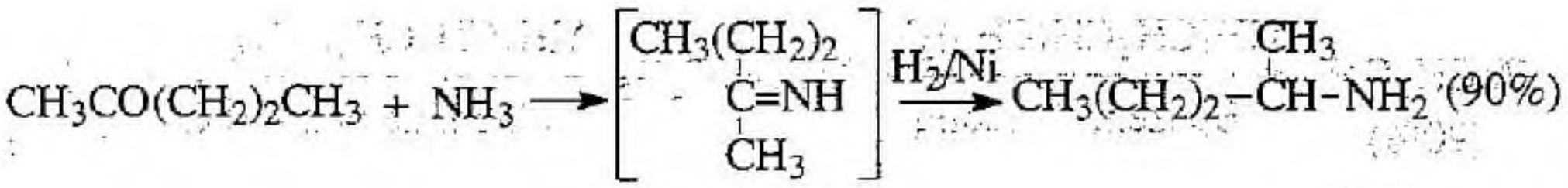
Các nitrin bị khử hoá bước đầu đến imin trung gian rồi bị thuỷ phân ngay sẽ tạo ra anđehit tương ứng. Thí dụ:

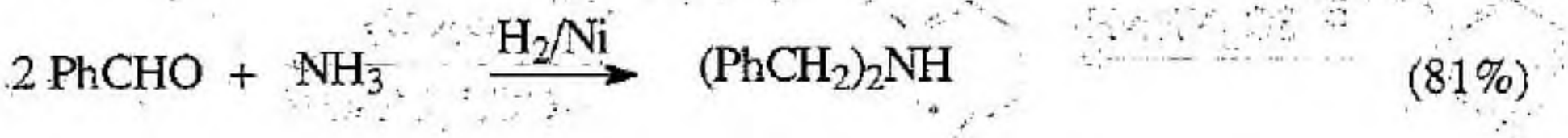


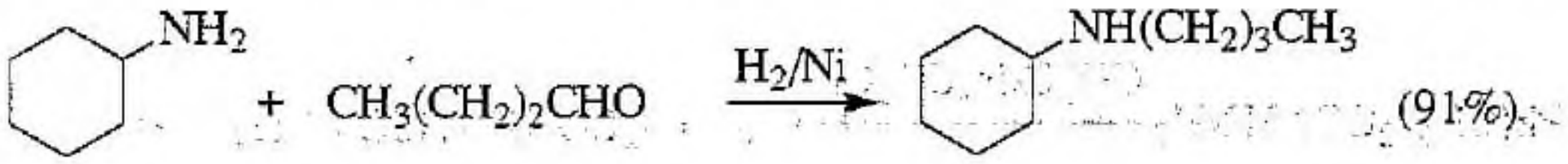
5.3.3. Khử hoá imin và oxim

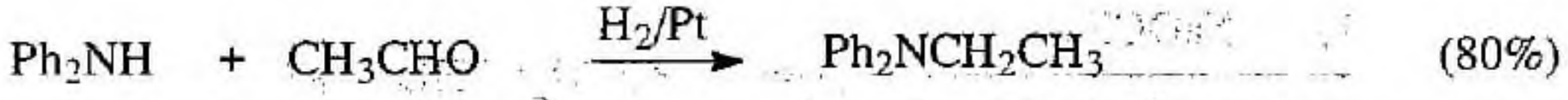
Các imin dễ dàng được hiđro hoá xúc tác đến amin. Nhưng quan trọng hơn là khử hoá - ankyl hoá amoniac hoặc amin để tạo thành các amin có bậc cao hơn. Thí dụ:

http://issuu.com/daykemquynhon

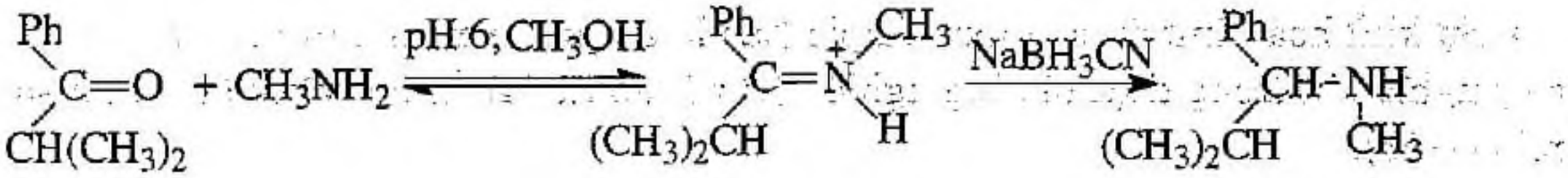






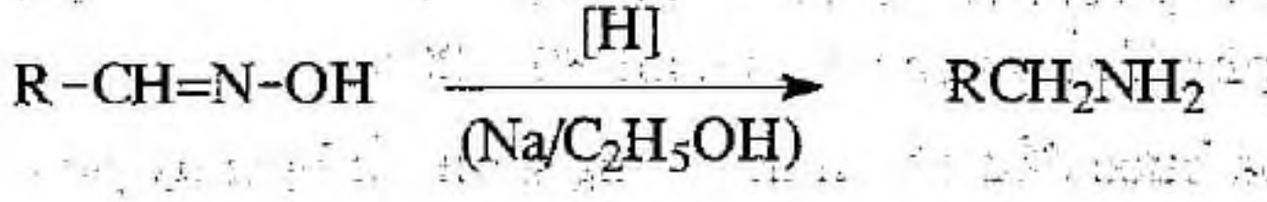


Sự khử hoá các imin bằng hiđrua kim loại thành amin cần thực hiện trong môi trường trung tính hay axit yếu. Trong các điều kiện như vậy thì Bo xian hiđrua có ưu việt hơn vì nó ổn định hơn các hiđrua khác. Ở đây, vì các anđehit và xeton bị khử hoá chậm bởi natri boxian hiđrua ở pH 6 nên có thể cũng thực hiện được sự khử hoá - ankyl hoá như các thí dụ trên:

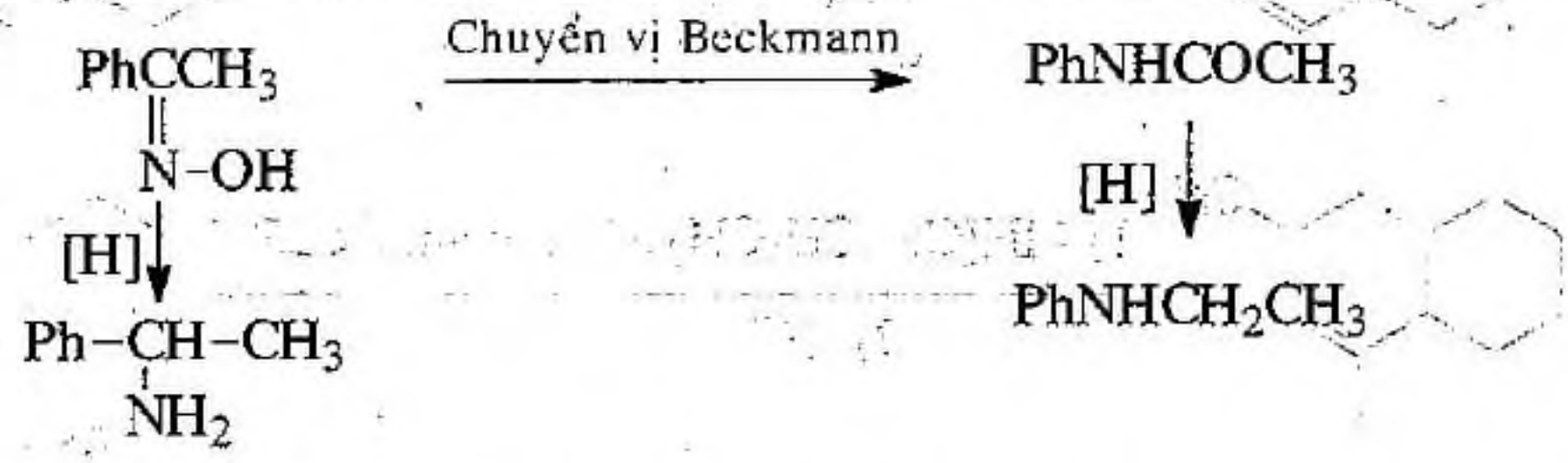


(91%)

Các oxim cũng dễ dàng bị khử hoá thành các amin bậc một bởi hiđro trên xúc tác platin trong axit axetic hoặc bởi các kim loại hoà tan như Na/C_2H_5OH chẳng hạn.



Đặc biệt khi sử dụng $LiAlH_4$ để khử hoá các oxim béo thì nhận được các amin bậc một rất tinh khiết. Riêng trong trường hợp khử hoá các arylxetoxim thì có thể nhận được một lượng đáng kể amin bậc hai, do oxim tham gia cả vào chuyển vị Beckmann.



Tỉ lệ các sản phẩm phụ thuộc vào tác nhân và điều kiện phản ứng, chẳng hạn (với thí dụ trên):

$LiAlH_4$ trong ete 80 : 20 (hiệu suất 75%).

$LiAlH_4/AlCl_3$ (1:4) trong ete 4 : 96

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

5.3.4. Khử hoá nhóm nitro thành amino

Phản ứng khử hoá các hợp chất nitrô thành amino đặc biệt có ý nghĩa đối với dãy thơm, thí dụ, sự khử hoá nitrobenzen thành anilin chẳng hạn:

$$C_6H_5NO_2 \xrightarrow[-H_2O]{+2H} C_6H_5NO \xrightarrow{+2H} C_6H_5NHOH \xrightarrow[(-H_2O)]{+2H} C_6H_5NH_2$$

Tác nhân khử hoá ở đây rất phong phú như hiđro hoá xúc tác, $(NH_4)_2S$, $FeSO_4/NH_4OH$, Na/C_2H_5OH, các kim loại trong axit: Sn/HCl. Zn/HCl, Fe/HCl, $SnCl_2/HCl$ và dòng điện,... Nhưng tốt hơn cả là dùng sắt trong hỗn hợp axit clohiđric và nước.

$$C_6H_5NO_2 + 3Fe + 6HCl \longrightarrow C_6H_5NH_2 + 3FeCl_2 + 2H_2O$$

(Thực chất có thể là: $Fe + 2HCl \longrightarrow FeCl_2 + H_2$).

Trong điều kiện khử hoá nitrobenzen bằng sắt với hỗn hợp ($HCl + H_2O$), lượng axit clohiđric chỉ tiêu tốn bằng 1/40 lượng tính theo lí thuyết, nghĩa là chỉ cần khơi mào phản ứng ban đầu; còn sau đó nó lại được tái tạo trong quá trình khử hoá:

$$6Fe + 12H^+ \longrightarrow 6Fe^{2+} + 6H_2$$

$$C_6H_5NO_2 + 6Fe^{2+} + 6H \longrightarrow C_6H_5NH_2 + 6Fe^{3+} + 2H_2O$$

$$6Fe^{3+} + 18H_2O \longrightarrow 18H^+ + 6Fe(OH)_3$$

$$6Fe^{3+}(OH)_3 \longrightarrow 3Fe_2O_3 + 9H_2O$$

Mặt khác:

$$Fe^{2+} + H_2O \longrightarrow 2H^+ + Fe(OH)_2$$

$$Fe_2O_3 + FeO \longrightarrow Fe_3O_4$$

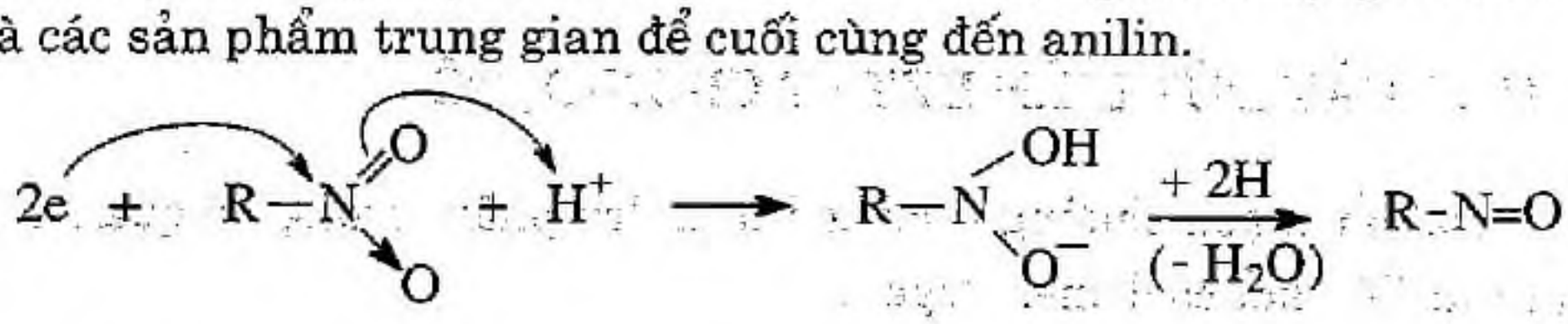
Có thể viết gọn lại như sau:

$$Fe + 2HCl \longrightarrow FeCl_2 + 2H$$

$$2FeCl_2 + O + H_2O \longrightarrow 2FeCl_2(OH)$$

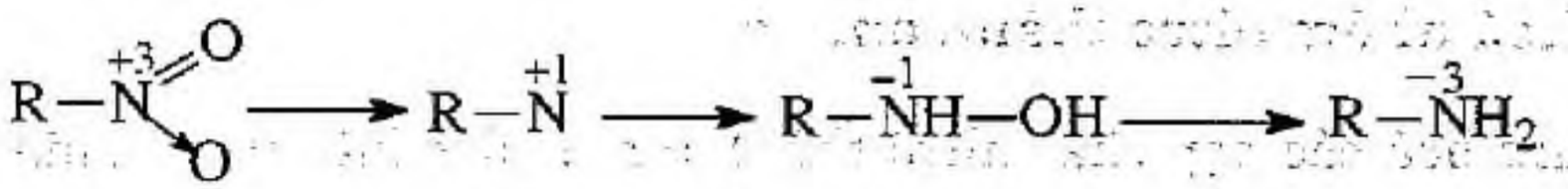
$$6FeCl_2(OH) + Fe + 2H_2O \longrightarrow 2Fe_2O_3 + FeCl_2 + 10HCl$$

Về bản chất, phản ứng xảy ra theo cơ chế khử hoá, nghĩa là cộng electron vào hợp chất nitro và các sản phẩm trung gian để cuối cùng đến anilin.

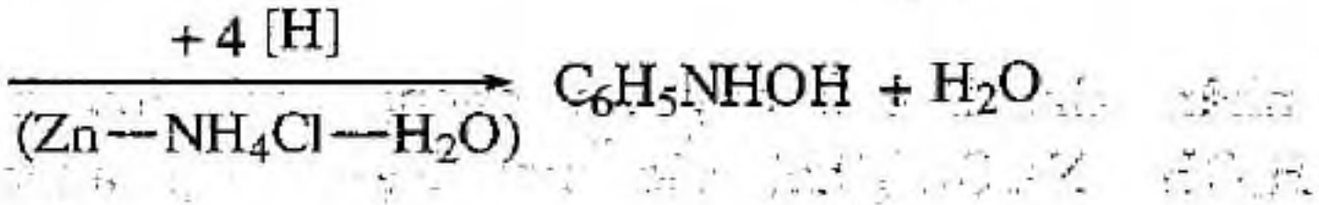


Như vậy, về mặt hoá trị của nitơ từ +3 trong hợp chất nitro ban đầu đã trở thành –3 trong amin cuối cùng.

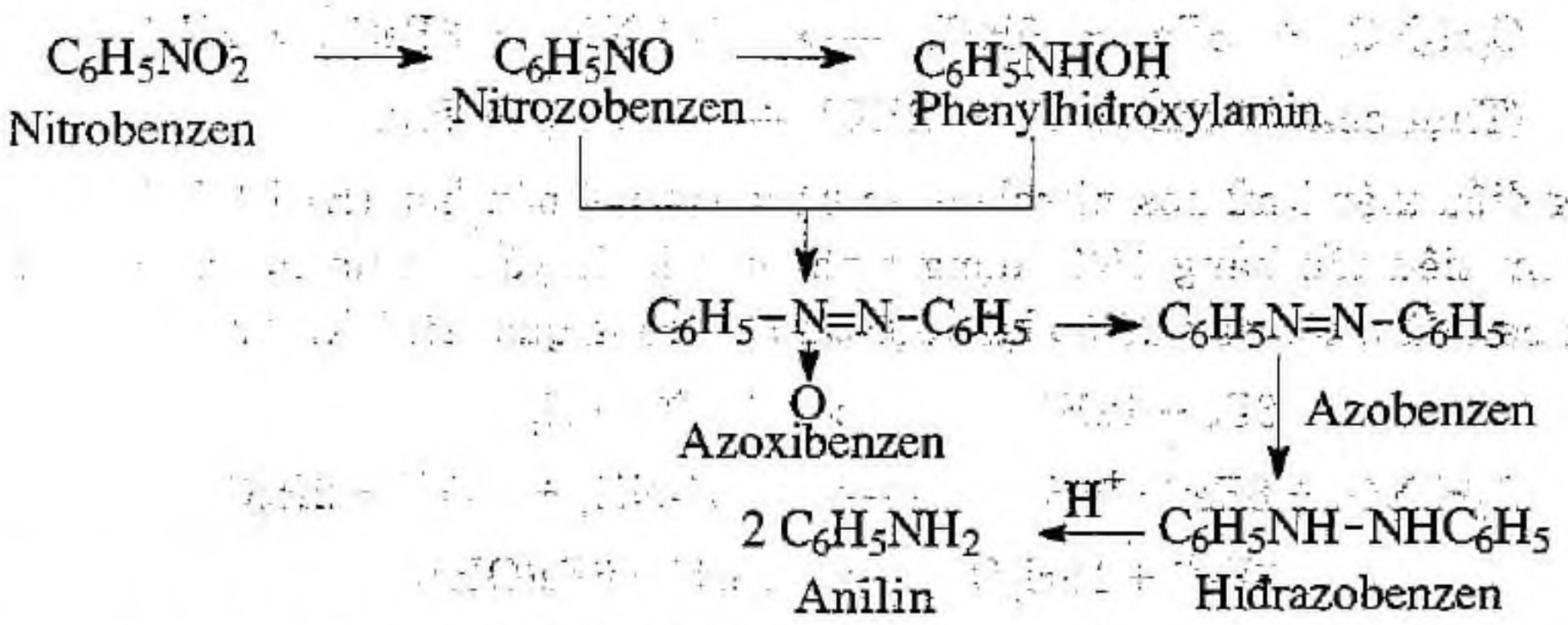
http://issuu.com/daykemquynhon



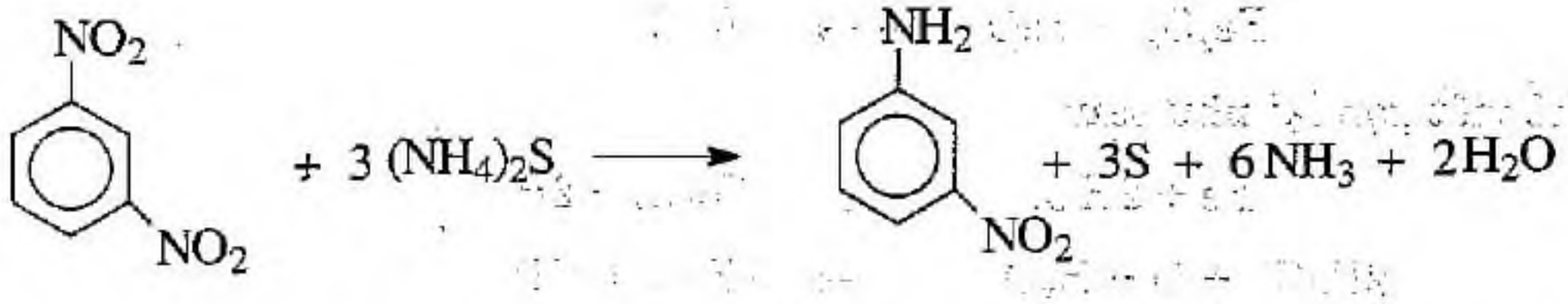
Nếu khử hoá trong môi trường trung tính thì phản ứng thường dừng lại ở dẫn xuất hiđroxylamin:



Khử hoá trong môi trường kiềm sẽ dẫn tới sự tạo thành nhiều hợp chất trung gian khác mà cuối cùng muốn tạo thành amin thơm thì phải chuyển môi trường thành axit:



Trong một số trường hợp, để khử hoá chọn lọc một trong hai nhóm nitro, người ta thường sử dụng amoni sunfua làm tác nhân khử hoá:



Các amin thơm được sử dụng làm nguyên liệu quan trọng trong công nghiệp dược phẩm, phẩm nhuộm và nhiều lĩnh vực khác.

5.4. KHỬ HOÁ CẮT ĐỨT LIÊN KẾT CACBON-DỊ TỐ

Sự khử hoá cắt mạch thường được gọi là hiđro phân, trong đó quan trọng nhất là khử hoá cắt đứt liên kết cacbon-halogen.

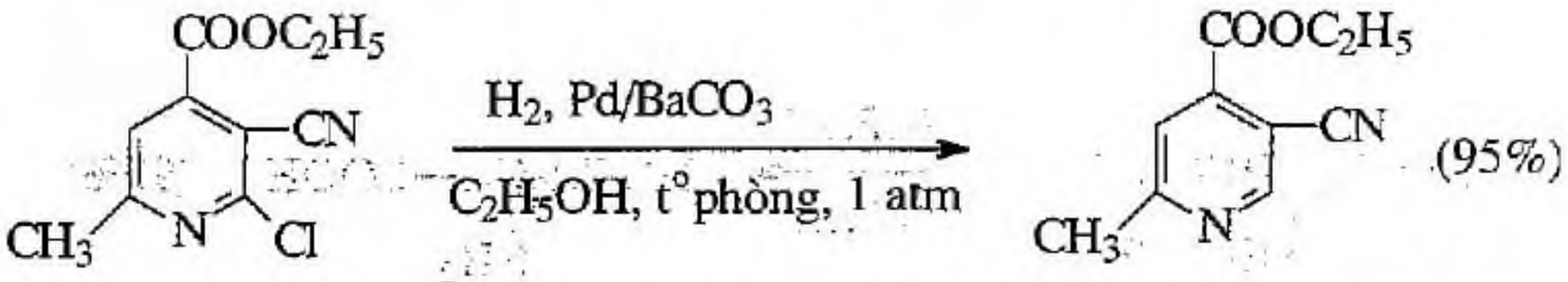
5.4.1. Khử hoá cắt đứt liên kết cacbon-halogen

Quá trình hiđro hoá cắt đứt liên kết cacbon-halogen phụ thuộc vào bản chất gốc hiđrocacbon (chẳng hạn khả năng khử hoá như vậy đối với gốc ankyl nhỏ hơn so với gốc alyl, aryl, benzyl và vinyl), vào bản chất halogen (I > Br > Cl >> F), vào xúc tác (chẳng hạn Pd > Ni Raney) và vào dung môi (dung môi phân cực làm dễ dàng hơn sự hiđro phân). Sự có mặt của bazơ trong môi trường cũng làm tăng khả năng hiđro hoá cắt đứt

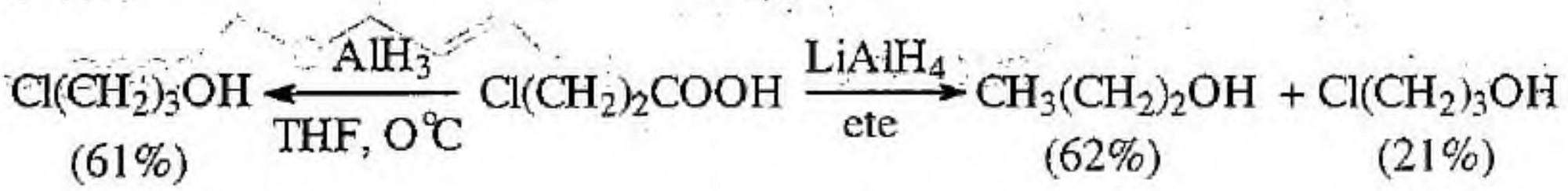
http://issuu.com/daykemquynhon

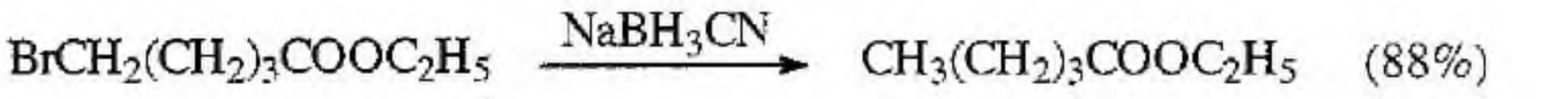
www.hoahocmoingay.com

liên kết cacbon-halogen. Đặc biệt các dẫn xuất halogen của anilin và piriđin rất dễ tham gia vào quá trình hiđro phân, ngay cả trong môi trường axit.

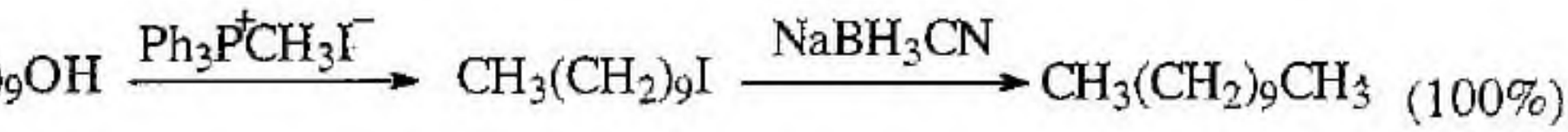


$LiAlH_4$ và $NaBH_4$ dễ dàng khử hoá các ankyl-halogenua bậc một và bậc hai thành ankan, nhưng đồng thời nó cũng khử các nhóm chức khác. Trong khi đó, nếu ở pH = 6 thì natri boxian hiđrua có khả năng khử hoá cắt đứt liên kết cacbon-halogen chọn lọc hơn. Thí dụ:



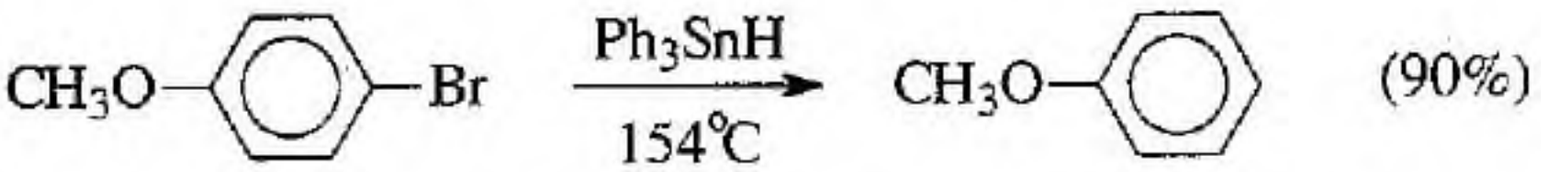


Chính phương pháp dùng boxian hiđrua làm tác nhân khử hoá cắt đứt liên kết cacbon-halogen là con đường thuận tiện chuyển hoá trực tiếp các ancol bậc một thành hiđrocacbon. Thí dụ:



Ở đây, sự tách dẫn xuất iođua trung gian không khó khăn gì và không ảnh hưởng đến hiệu suất sản phẩm. Nhưng trong các điều kiện như vậy các ancol bậc hai và bậc ba lại có thể bị tách loại.

Các aryl halogen bị khử bởi $LiAlH_4$ rất khó, nhưng hiđrua của hợp chất cơ-thiếc lại dễ dàng khử hoá chúng theo cơ chế gốc tự do. Thí dụ:



Ngoài ra, liên kết cacbon-halogen cũng dễ bị đứt vỡ trong quá trình khử hoá bởi kim loại hoà tan hay bằng con đường khử hoá điện hoá.

5.4.2. Khử hoá cắt đứt liên kết cacbon - dị tố khác

Đối với liên kết cacbon - dị tố khác (oxi hay nitơ chẳng hạn) thì sự khử hoá cắt mạch chủ yếu ở vị trí cacbon benzyl là có ý nghĩa hơn cả trong tổng hợp hữu cơ. Tác nhân khử hoá có thể là hiđro với xúc tác, các hiđrua phức kim loại hay phương pháp chuyển electron (dùng kim loại hoà tan), trong đó tốt nhất là quá tình hiđro phân.

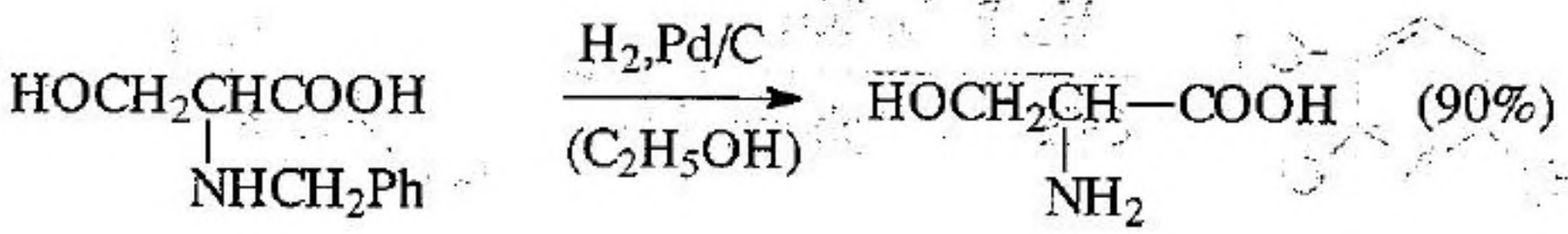
Khả năng khử hoá cắt đứt liên kết cacbon - dị tố ở vị trí benzyl được xếp theo thứ tự sau đây:

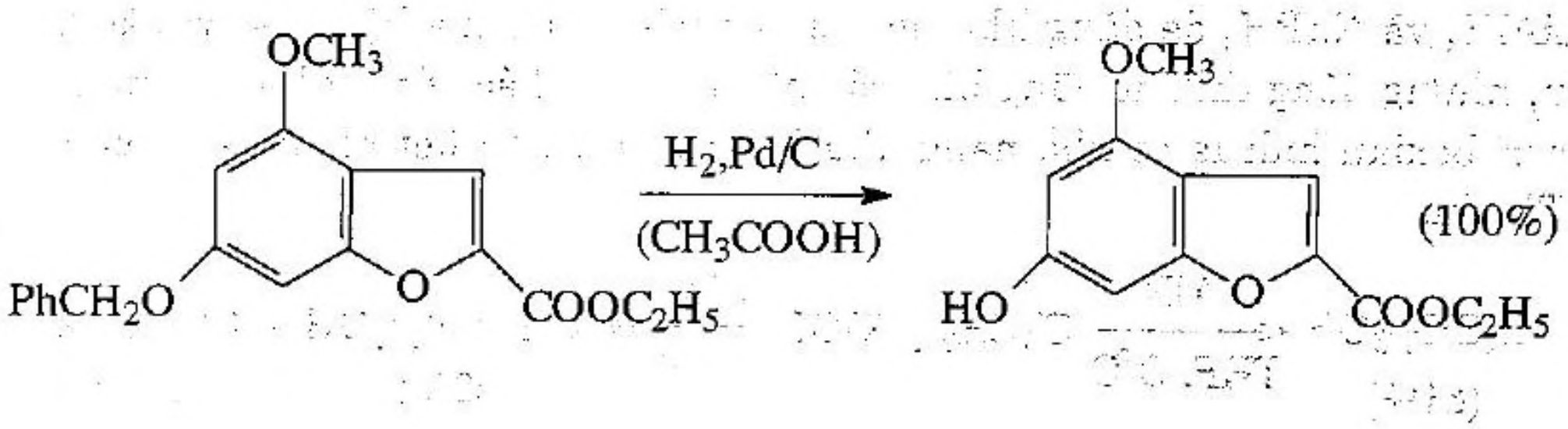
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

$$PhCH_2-\overset{+}{N}< \;>\; PhCH_2-O- \;>\; PhCH_2-N<$$

Thí dụ:





http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Chương 6

TỔNG HỢP HỮU CƠ TRÊN CƠ SỞ PHẢN ỨNG OXI HOÁ

6.1. KHÁI NIỆM VÀ CÁC NGUYÊN TẮC CHUNG

6.1.1. Khái niệm, tác nhân, điều kiện và ý nghĩa phản ứng oxi hoá trong tổng hợp hữu cơ

Một cách hình thức, có thể coi phản ứng oxi hoá như là sự tương tác của hợp chất hữu cơ với oxi hay là cộng oxi vào hợp chất hữu cơ, trong đó kể cả trường hợp đehiđro hoá. Nhưng về bản chất, oxi hoá là quá trình cho electron.

Thí dụ:

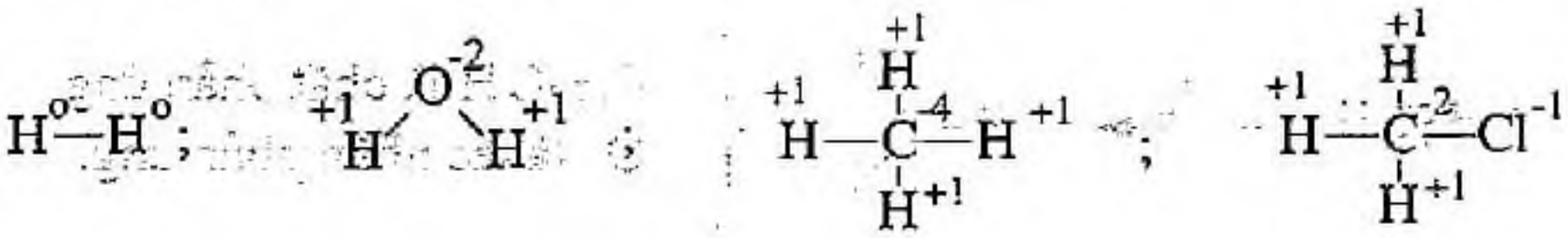
$$C_6H_5CH_3 \xrightarrow{+O} C_6H_5CH_2OH \xrightarrow[(-H_2O)]{+O} C_6H_5CHO \xrightarrow{+O} C_6H_5COOH$$

Ở đây chất oxi hoá (tức là chất bị khử) là chất có ái lực lớn đối với electron, hay nói cách khác, chúng là các tác nhân electrophin. Do vậy, tác nhân oxi hoá có thể là O_2, HNO_3, H_2SO_4 đặc, hiđropeoxit và các peoxi kim loại, các peaxit vô cơ và hữu cơ, các hipoclorua, clorat và peclorat, các oxit nitơ (NO_2, N_2O_4, N_2O_5,...), các nguyên tố lưu huỳnh, clo, brom, các hợp chất của kim loại ở mức hoá trị cao như MnO_2, $KMnO_4$, CrO_3, $H_2Cr_2O_7$, $K_2Cr_2O_7$, $Na_2Cr_2O_7$, PbO_2, $Pb(CH_3COO)_4$, SeO_2,... và cả oxi hoá bằng dòng điện.

Để đặc trưng cho khả năng và mức độ oxi hoá người ta đưa ra khái niệm "số oxi hoá" và "bậc oxi hoá".

– *Số oxi hoá* là một khái niệm qui ước. Số oxi hoá của một nguyên tử trong phân tử hợp chất hữu cơ là số điện tích xuất hiện ở nguyên tử đó nếu giả thiết rằng cặp electron liên kết chung chuyển dịch hoàn toàn về phía nguyên tử có độ âm điện lớn hơn.

Thí dụ:



http://issuu.com/daykemquynhon

Như vậy, tổng đại số số oxi hoá của các nguyên tử trong phân tử bằng 0. Một nguyên tố có thể có nhiều số oxi hoá khác nhau tuỳ thuộc vào các liên kết của nó với các nguyên tử khác trong phân tử. Chẳng hạn, cacbon có 9 số oxi hoá từ –4 qua 0 đến +4. Riêng nguyên tử hiđro luôn có số oxi hoá bằng +1 và nguyên tử oxi có số oxi hoá là –2 trong các hợp chất hữu cơ.

Ngoài số oxi hoá của riêng từng nguyên tử trong phân tử còn có thể xác định số oxi hoá trung bình của một loại nguyên tử trong phân tử. Thí dụ: Đối với phân tử etanol (CH_3CH_2OH) ta có:

$$2n_C + 6n_H + 1n_O = 0$$

$$\bar{n}_C = \frac{-6n_H - 1n_O}{2} = \frac{-6 + 2}{2} = -2$$

– *Bậc oxi hoá* cũng là khái niệm qui ước như số oxi hoá. Bậc oxi hoá của cacbon là số nhóm OH có thể xuất hiện ở nguyên tử cacbon đó nếu giả thiết phân tử bị "thuỷ phân" hoàn toàn.

Thí dụ:

$CH_3Cl \xrightarrow{H_2O} CH_3OH$

$CH_2{=}CH_2 \xrightarrow{H_2O} CH_3CH_2OH$ } bậc 1

$RCHO \xrightarrow{H_2O} RCH(OH)_2$

$CH_2Cl_2 \xrightarrow{2H_2O} CH_2(OH)_2$ } bậc 2

$HCOOH \xrightarrow{H_2O} HC(OH)_3$

$CHCl_3 \xrightarrow{3H_2O} HC(OH)_3$ } bậc 3

$CO_2 \xrightarrow{2H_2O} C(OH)_4$

$CCl_4 \xrightarrow{4H_2O} C(OH)_4$ } bậc 4

CH_4 hay RCH_3 hoặc C_2H_6 có bậc oxi hoá bằng 0.

Mặc dù "số oxi hoá" và "bậc oxi hoá" là khái niệm qui ước, nhưng có thể đặc trưng cho khả năng oxi hoá khử của một hợp chất hữu cơ: Oxi hoá là quá trình làm tăng số oxi hoá (hay bậc oxi hoá) ở chất phản ứng. Khử hoá là quá trình ngược lại. Thí dụ:

$^{-2}CH_3OH \xrightarrow{O_2} H-\overset{0}{C}(=O)-H$ { CH_3OH là chất phản ứng; O_2 là tác nhân phản ứng.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Oxi hoá bằng oxi phân tử (O_2) thường diễn ra theo cơ chế gốc và sản phẩm phân tử đầu tiên của quá trình thường là hiđropeoxit. Thí dụ:

$$R{-}CH_2{-}CH_2{-}R' \xrightarrow{O_2} R{-}\underset{\displaystyle O{-}O{-}H}{\overset{|}{CH}}{-}CH_2{-}R' \xrightarrow{-H_2O} R{-}\underset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2{-}R' \xrightarrow{O_2} RCOOH + R'COOH$$

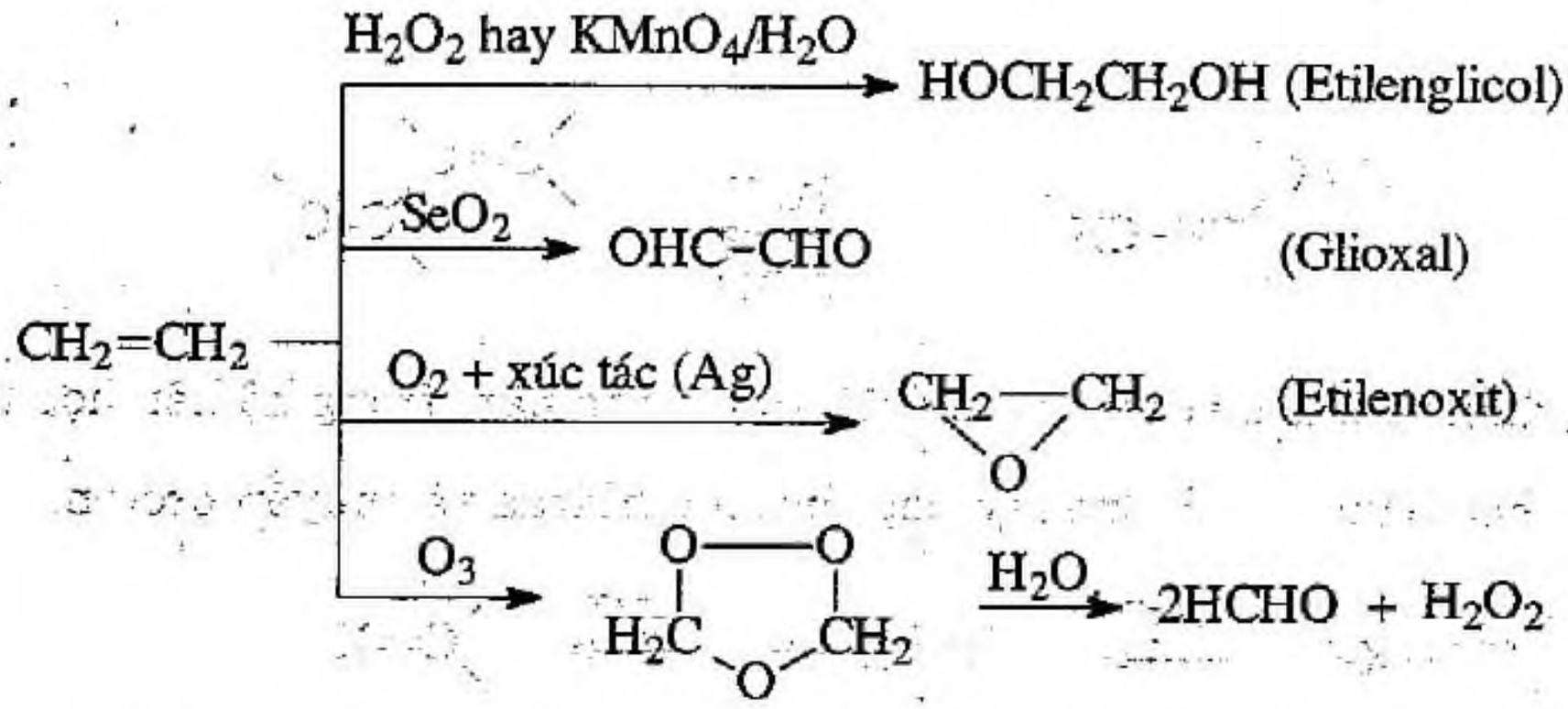
Về khả năng bị oxi hoá có thể xếp theo thứ tự sau:

$$C_{thơm} < -CH_3 < -CH_2- < -\underset{|}{\overset{|}{CH}}-$$

$$-\underset{|}{\overset{|}{C}}-\underset{|}{\overset{|}{C}}- < -C\equiv C- < \diagup C=C\diagdown$$

$$RH < R\text{-}OH < RNH_2$$

Phản ứng oxi hoá thường là phản ứng toả nhiệt. Quá trình oxi hoá phụ thuộc một cách quyết định vào tác nhân oxi hoá, vào môi trường, điều kiện phản ứng (như nhiệt độ và áp suất chẳng hạn) cũng như vào xúc tác và nồng độ của tác nhân. Sơ đồ dưới đây có thể minh chứng cho các điều đó:



Cũng cần nhấn mạnh rằng trong một dãy quá trình oxi hoá liên tiếp thì giai đoạn sau xảy ra bao giờ cũng dễ dàng hơn giai đoạn trước đó. Nói cách khác, trong quá trình oxi hoá liên tiếp nhiều giai đoạn thì sản phẩm trung gian thường dễ bị oxi hoá hơn sản phẩm đứng trước nó. Chẳng hạn trong dãy chuyển hoá sau đây:

$$\text{Hiđrocacbon} \xrightarrow{[O]} \text{Hiđropeoxit} \xrightarrow{[O]} \text{Ancol} \xrightarrow{[O]} \text{Anđêhit, xeton} \xrightarrow{[O]} \text{Axit}$$

thì hiđropeoxit dễ bị oxi hoá thành ancol hơn hiđrocacbon bị oxi hoá thành hiđro peoxit; ancol bị oxi hoá thành anđehit hay xeton dễ hơn hiđropeoxit bị oxi hoá thành ancol,... và vì vậy, muốn dừng ở giai đoạn nào hay muốn tách sản phẩm trung gian cần phải có các biện pháp thích hợp.

Quá trình oxi hoá trong hoá học hữu cơ được phân chia làm hai loại: Oxi hoá hoàn toàn và oxi hoá không hoàn toàn.

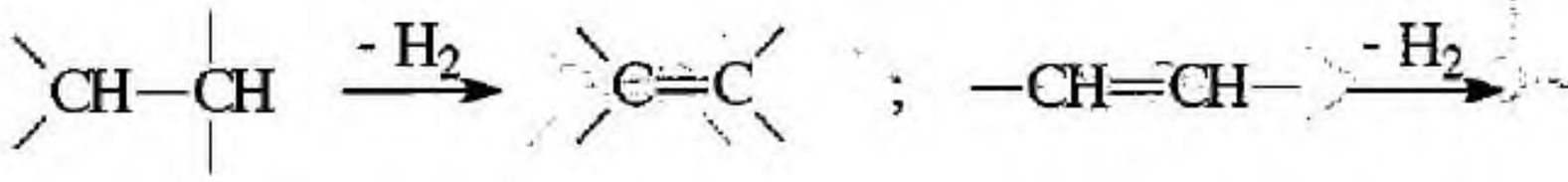
http://issuu.com/daykemquynhon

Oxi hoá hoàn toàn hay là oxi hoá triệt để chỉ có ý nghĩa về mặt nhiên liệu. Còn oxi hoá không hoàn toàn mới có giá trị trong tổng hợp hữu cơ. Với sự ứng dụng phản ứng oxi hoá người ta có thể chuyển hoá nhiều nguyên liệu rẻ tiền thành các hợp chất hữu cơ quí giá. Thực tế trên thế giới 80% lượng hiđrocacbon thơm được chuyển hoá bằng con đường oxi hoá, đặc biệt khi sử dụng oxi không khí làm tác nhân oxi hoá.

6.1.2. Phân loại quá trình oxi hoá

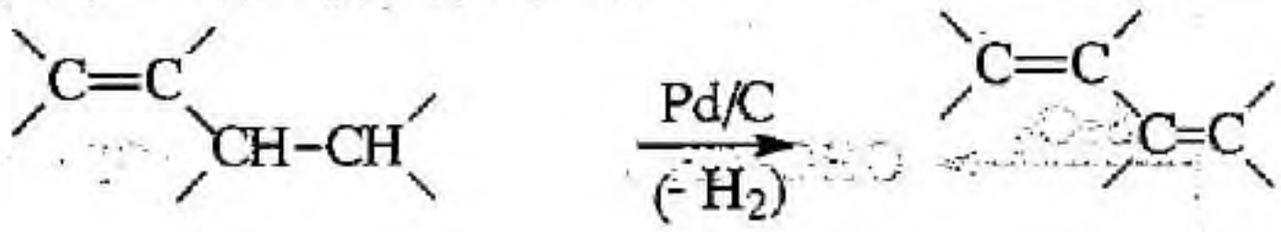
a) Sự đehiđro hoá được coi là quá trình oxi hoá

"Đehiđro hoá" là tên gọi chung một loạt phản ứng mà trong đó có tách ra hiđro:



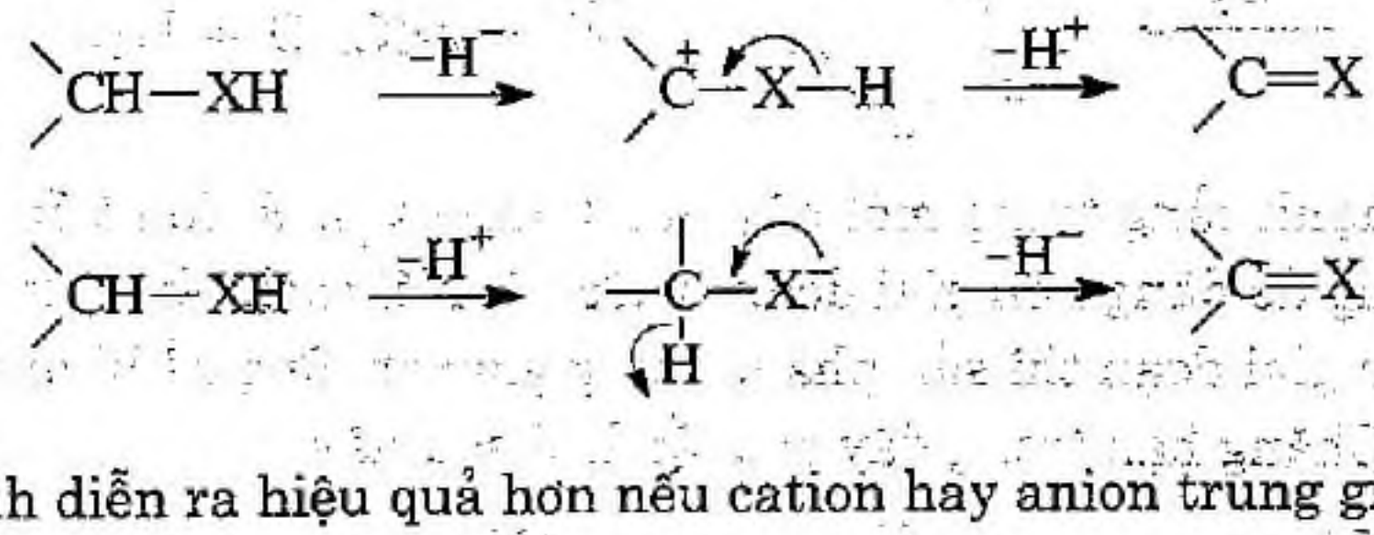
Quá trình đehiđro hoá bao gồm các loại sau:

– Đehiđro hoá xúc tác: Xúc tác thích hợp nhất trong quá trình này chính là Pd. Chẳng hạn:



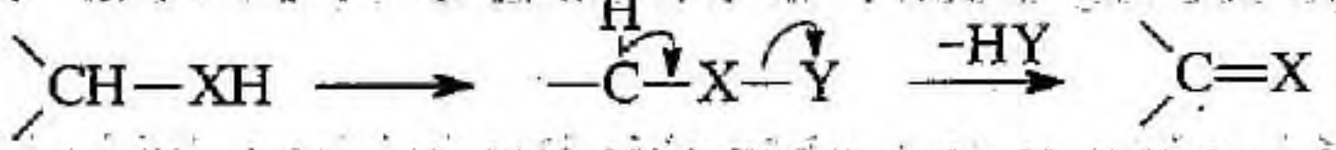
Phản ứng diễn ra đặc biệt tốt nếu nối đôi tạo thành nằm trong hệ liên hợp thơm.

– Đehiđro hoá bằng con đường lấy tiếp theo ion hiđrua và chuyển proton.



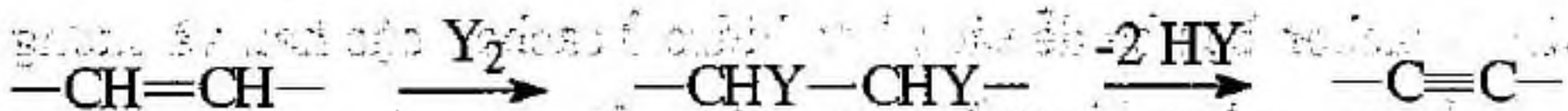
Quá trình diễn ra hiệu quả hơn nếu cation hay anion trung gian được ổn định và có mặt chất lấy ion hiđrua tốt (tức là tác nhân electrophin mạnh).

– Đehiđro hoá qua quá trình thế - tách và cộng - tách: Đây là phương pháp phổ biến nhất, có thể được biểu thị bằng sơ đồ tổng quát sau đây:



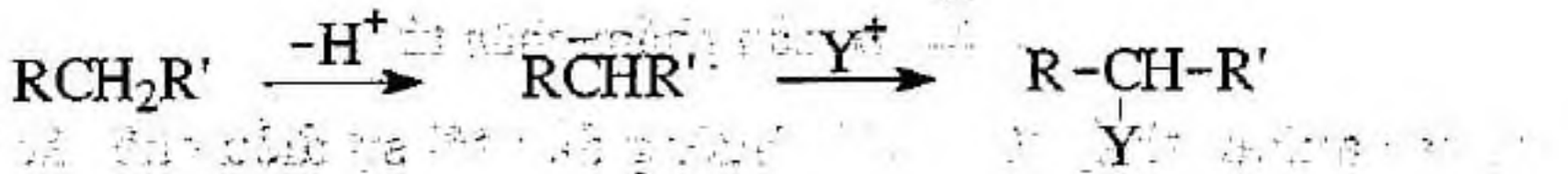
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com



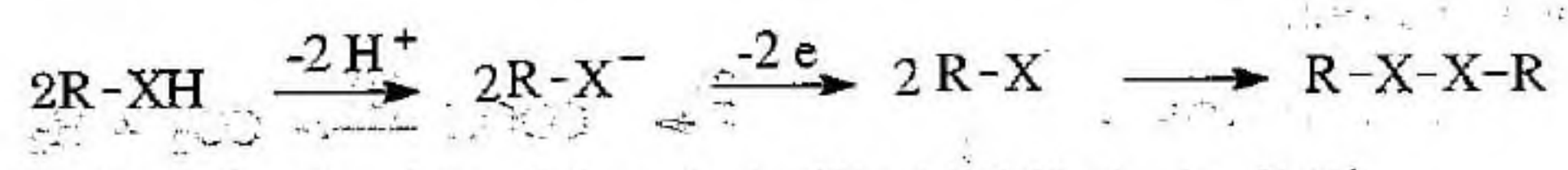
b) Thế hiđro bằng nhóm chức

Có thể xem việc đưa nhóm chức vào phân tử hợp chất hữu cơ như quá trình oxi hoá không được quan tâm nhiều (trừ trường hợp hiđro được tách ra bởi nhóm chức chứa oxi như –OH chẳng hạn). Các phản ứng loại này có thể diễn ra theo cơ chế gốc cũng như cơ chế ion.



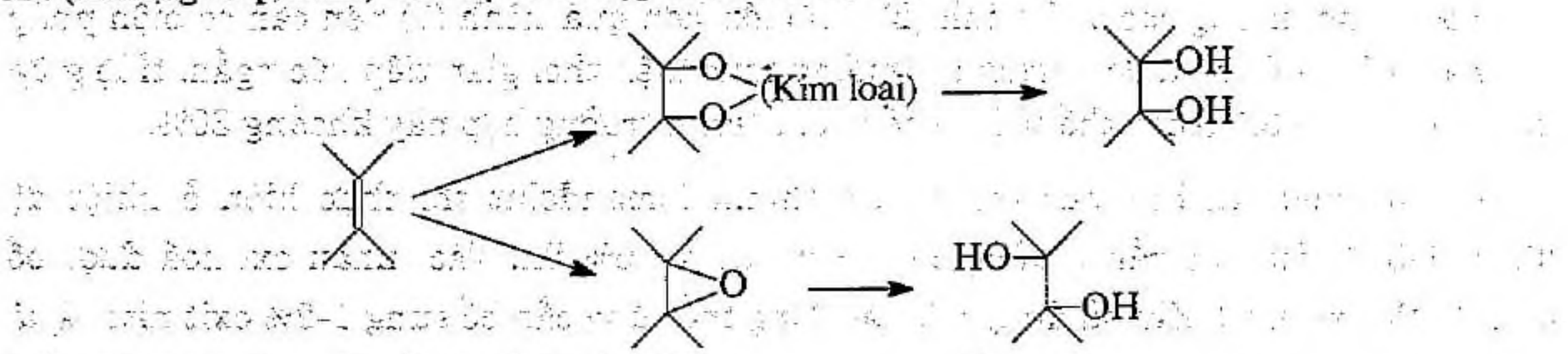
c) Oxi hoá qua con đường tách một electron từ trung tâm nucleophin

Quá trình phổ biến nhất là lấy đi một electron từ anion với sự tạo thành gốc và tiếp theo gốc được dime hoá:



d) Sự cộng hợp của tác nhân chứa oxi vào liên kết bội và vào dị tố

Quá trình oxi hoá kiểu này bao gồm hai loại: Hiđroxyl hoá liên kết kép và cộng hợp oxi (thường là peaxit) vào dị tố có cặp electron tự do.



6.2. OXI HOÁ HIĐROCACBON

6.2.1. Oxi hoá ankan, xicloankan và các nhóm ankyl

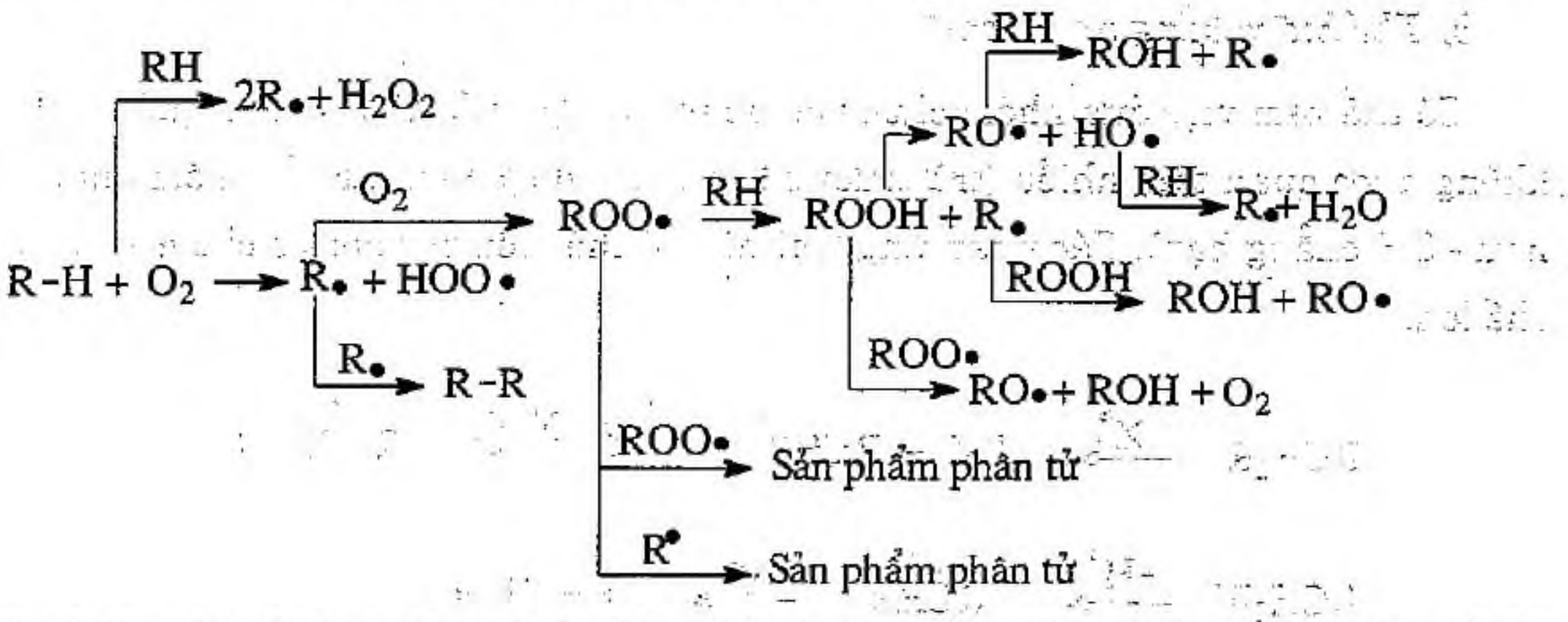
a) Oxi hoá ankan

Oxi hoá ankan nói chung xảy ra theo cơ chế gốc, trong đó giai đoạn đầu tiên là tách nguyên tử hiđro (chỉ có ý nghĩa khi hiđro được tách ra ở vị trí xác định). Trong quá

http://issuu.com/daykemquynhon

trình này hiđro ở cacbon bậc ba dễ tách hơn hiđro ở cacbon bậc hai, và tương tự, hiđro ở cacbon bậc hai dễ tách ra hơn hiđro ở cacbon bậc một.

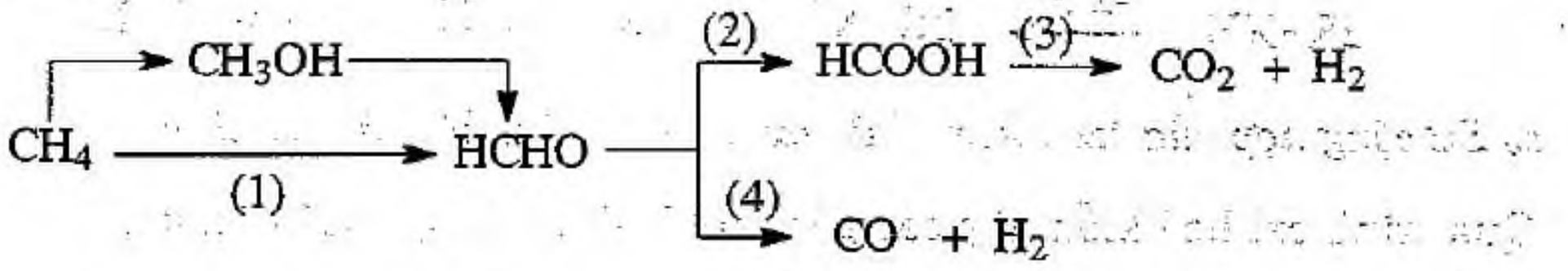
Ở dạng đơn giản nhất sự oxi hoá ankan có thể được trình bày theo sơ đồ sau đây:



Quá trình oxi hoá các ankan thấp ($C_1 - C_4$) thường dẫn tới sự điều chế các hợp chất cacbonyl thấp như fomanđehit, axetanđehit, axeton, axit axetic,... Dưới đây dẫn ra một số ví dụ cụ thể.

– *Fomanđehit:* HCHO

Fomanđehit được tổng hợp bằng cách oxi hoá nhiệt metan. Quá trình diễn ra theo sơ đồ kế tiếp như sau:



Tốc độ phản ứng các quá trình (2) – (4) lớn hơn quá trình (1) nên cần có biện pháp kìm hãm các quá trình đó. Người ta thường thực hiện thời gian tiếp xúc ngắn, tỉ lệ giữa metan và oxi là 3:1 (theo thể tích). Hiệu suất trong trường hợp này khoảng 30%.

Nhưng nếu oxi hoá xúc tác mêtan thành fomanđehit thì thực hiện ở nhiệt độ 400 ÷ 600°C. Xúc tác rắn thường chứa 94% Cu và 6% Sn. Tác nhân oxi hoá được bổ sung 1-2% oxit nitơ. Khi sử dụng xúc tác đồng thể cũng cần bổ sung 1-2% oxit nitơ. Quá trình này thường chuyển hoá CH_4 thành HCHO với hiệu suất 8% và được lặp lại nhiều lần.

Ngoài ra, cũng có thể điều chế fomanđehit bằng con đường oxi hoá trực tiếp metanol mà metanol cũng lại nhận được từ sự oxi hoá metan.

$$CH_3OH + 1/2\ O_2 \longrightarrow HCHO + H_2O$$

Ở đây tác nhân oxi hoá chính là không khí. Nếu xúc tác là Cu hay Ag thì thực hiện phản ứng ở 600 - 650°C, xúc tác là Fe + Mo (và oxit) thì thực hiện phản ứng ở 300-400°C. Hiệu suất của quá trình có thể đạt tới 82 - 92%.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

– *Axit axetic*:. CH_3COOH

Để tổng hợp axit axetic người ta có thể oxi hoá butan hay các ankan C_5–C_8 bằng oxi không khí. Phản ứng được tiến hành ở pha lỏng với xúc tác:

Từ butan (trong dung dịch axit axetic) thực hiện ở nhiệt độ 140 -180^{0}C và áp suất 5 -6 MPa. Xúc tác là muối của coban hay muối của mangan. Hiệu suất sản phẩm đạt tới 80 - 90%.

Từ ankan C_5 - C_8 có thể không dùng xúc tác hoặc có thể dùng xúc tác là muối của coban, đồng, mangan hay vanađi. Phản ứng được thực hiện ở 160 - 190^{0}C và áp suất 4,8 MPa. Hiệu suất đạt 60 - 75%.

Quá trình oxi hoá ankan cao dẫn tới sự điều chế các ancol béo và các axit mono hay dicacboxylic.

Điều chế ancol: Thường thực hiện quá trình oxi hoá ankan ở áp suất khí quyển và nhiệt độ 165 –175^{0}C. Hàm lượng oxi trong hỗn hợp phản ứng là 3,5 - 5% (theo thể tích). Thành phần sản phẩm bao gồm: Monoancol 71% (trong đó ancol bậc hai chiếm 85-90%), glicol - 14%, xetoancol- 7%, ankan dư –2%.

Điều chế mono - hay điaxit cacboxylic béo:

Quá trình được thực hiện bằng cách oxi hoá pha lỏng các ankan mạch dài bởi oxi không khí với xúc tác thường là muối của mangan. Nhiệt độ phản ứng lúc đầu ở 125 – 130^{0}C rồi sau đó giảm xuống 105^{0}C. Quá trình được thực hiện ở áp suất thường. Thời gian phản ứng oxi hoá từ 16 – 24 giờ (mức độ chuyển hoá không quá 35% ankan).

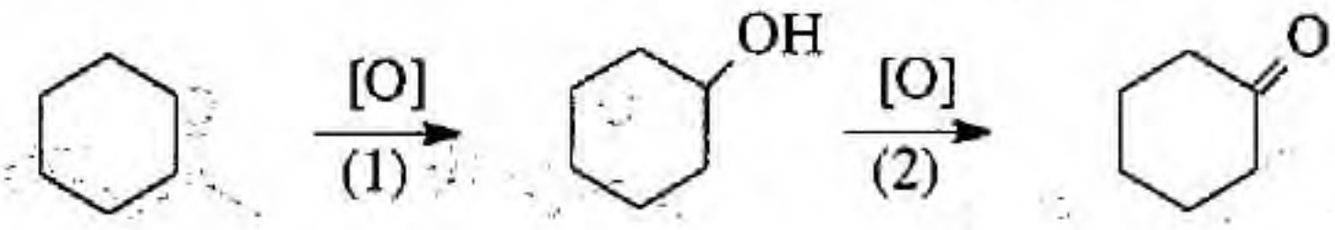
Sau phản ứng, hỗn hợp sản phẩm thường được tách thành từng phân đoạn: C_5–C_6, C_7–C_9, C_{10}–C_{16}, C_{17}–C_{20}...

Đối với ankan C_{14} - C_{20} cũng thường cho axit dicacboxylic (khoảng 70%). Quá trình thường được thực hiện cũng bởi oxi không khí ở nhiệt độ 140^0 - 180^{0}C và áp suất 0,6 - 4 MPa. Sản phẩm chủ yếu là axit sucxinic.

b) Oxi hoá xicloankan

Oxi hoá xicloankan được thực hiện trong các điều kiện tương tự như quá trình oxi hoá ankan. Bằng sự oxi hoá xicloankan có thể điều chế được phenol, xiclohexanol, xiclohexanon, các axit đicacboxylic béo. Dưới đây dẫn ra một số thí dụ về tổng hợp hữu cơ dựa trên sự oxi hoá xiclohexan.

Tổng hợp xiclohexanol và xiclohexanon



Ở giai đoạn (1) sử dụng tác nhân oxi hoá là oxi không khí. Phản ứng được thực hiện ở pha lỏng, ở nhiệt độ 125 - 165^{0}C và 1,5 - 2MPa. Quá trình được tiến hành tới mức chuyển hoá xiclohexan không quá 15 -20%. Khi đó hỗn hợp sản phẩm đạt tới 75 -80%,

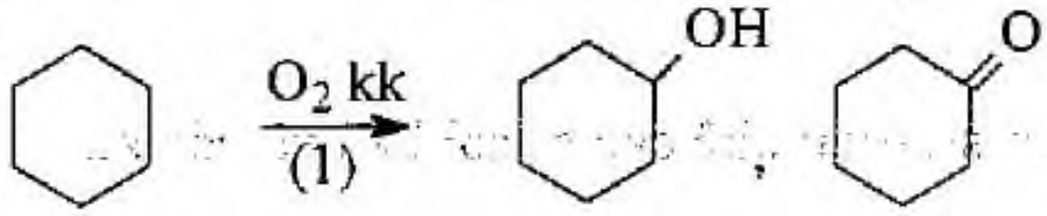
http://issuu.com/daykemquynhon

trong đó xiclohexanol chiếm tới 50%. Xiclohexan dư được tách ra rồi cho quay vòng lại phản ứng.

Ở giai đoạn (2) hơi xiclohexanol được đun nóng tới 430 - 450^{0}C rồi cho qua lò phản ứng với xúc tác là hỗn hợp sắt và kẽm. Sự chuyển hoá đạt tới 80 -81% xiclohexanon và xiclohexanol còn lại 17 -18%.

Tổng hợp axit adipic: $HOOC(CH_2)_4COOH$

Axit adipic nhận được bằng sự oxi hoá xiclohexan hai giai đoạn bởi oxi không khí và axit nitric:

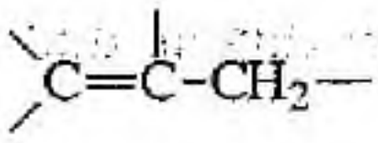


Giai đoạn (1) dùng oxi không khí như đã trình bày ở phần trên.

Giai đoạn (2) dùng axit nitric 62% làm tác nhân oxi hoá. Phản ứng được thực hiện ở 55 - 80^{0}C và 0,2 - 1,0 MPa. Ở giai đoạn này nếu oxi hoá riêng xiclohexanol thì có thể dùng xúc tác (1% Vanađi + 0,25% đồng) sẽ cho hiệu suất axit adipic đạt tới 93%.

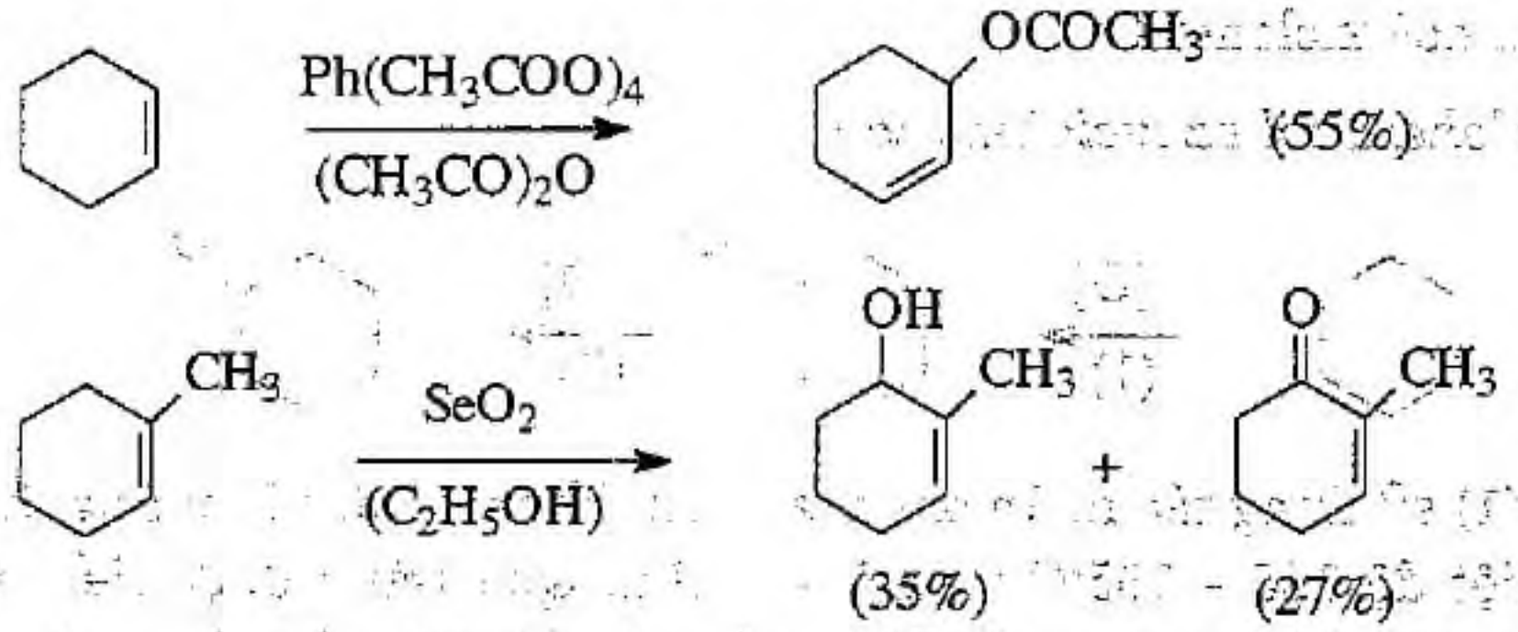
Ngoài ra, để nhận được axit adipic cũng có thể oxi hoá hỗn hợp xiclohexanol và xiclohexanon bằng oxi không khí ở 80 -85^{0}c và 0,7MPa trong dung dịch axit axetic với muối đồng hoặc muối mangan làm xúc tác.

c) Oxi hoá nhóm alyl



Oxi hoá nhóm alyl dễ dàng hơn nhiều so với nhóm metylen (–CH_2–) trong ankan, bởi vì ở nhóm alyl có hiệu ứng siêu liên hợp (nhóm alyl được ổn định nhờ cấu trúc cộng hưởng). Thông thường sự oxi hoá này rất dễ dẫn tới sự tạo thành ancol hay hợp chất cacbonyl không no.

Tác nhân oxi hoá nhóm alyl đến ancol trong điều kiện bảo vệ nguyên vẹn nối đôi thường là SeO_2, $Pb(CH_3COO)_4$ hay este của peaxit. Thí dụ:

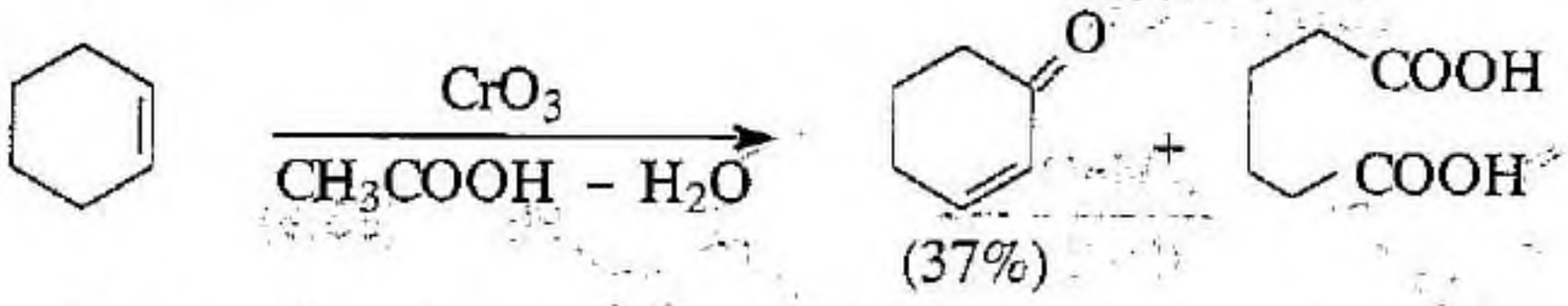


http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

$$CH_3(CH_2)_5CH=CH_2 \xrightarrow[Cu_2Cl_2,\ 70^oC]{CH_3COOOC(CH_3)_3} CH_3(CH_2)_4\underset{\displaystyle OCOCH_3}{\underset{|}{C}}H-CH=CH_2\ (78\%) + CH_3(CH_2)_4CH_2-CH=\underset{\displaystyle OCOCH_3}{\underset{|}{C}}H\ (11\%)$$

Các tác nhân oxi hoá mạnh hơn có thể vừa oxi hoá cả nhóm alyl vừa oxi hoá cả nối đôi anken và phá vỡ liên kết. Thí dụ:



Bằng sự oxi hoá nhóm alyl có thể điều chế được các hợp chất cacbonyl không no. Dưới đây dẫn ra một số thí dụ:

– *Tổng hợp acrolein:* $CH_2=CH-CHO$

Acrolein nhận được bằng sự oxi hoá trực tiếp propilen bởi oxi với xúc tác Cu(I) trên chất mang.

$$CH_2=CH-CH_3 \xrightarrow{O_2} \begin{cases} CH_2=CH-CHO & (1) \\ CO + CO_2 + H_2O & (2) \end{cases}$$

Để tăng quá trình (1) cần thực hiện phản ứng ở áp suất cao (p= 1MPa) và trong sự có mặt của hơi nước. Về mặt cơ chế, có thể hiểu như sau: lúc đầu O_2 được hấp thụ trên xúc tác [Cu(I)], chẳng hạn:

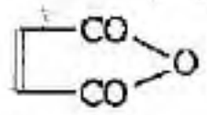
$$Me^+ + O_2 \longrightarrow {}^+Me-O-O^{\bullet}-$$

Sau đó ion gốc tác dụng với propilen thành phức bền, rồi bị phân huỷ tiếp theo

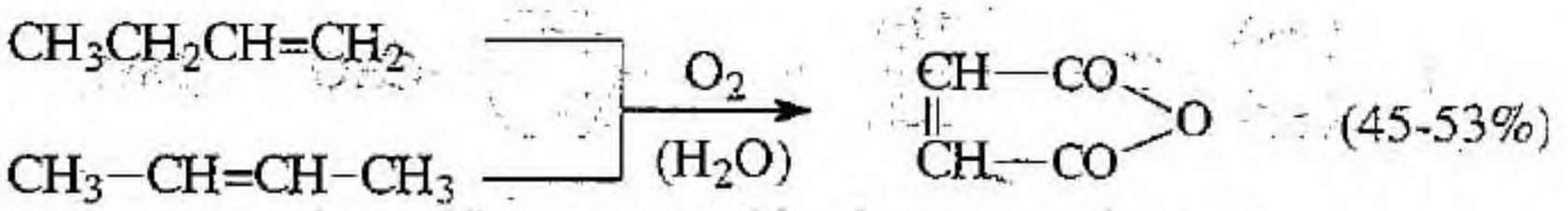
$$2\ {}^+Me-O-O^{\bullet}- + CH_3CH=CH_2 \xrightarrow{(-MeOOH)} Me-O-O-CH_2CH=CH_2 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{(-MeOH)} CH_2=CH-CHO$$

Phản ứng được thực hiện ở 250 - 500^{0}C với tỉ lệ propilen : oxi bằng (3 :1) - (4:1) hoặc tỉ lệ propilen : không khí bằng (1: 0,75) - (1:1). Hiệu suất acrolein có thể đạt tới 71% (tính theo propilen).

– *Tổng hợp anhiđrit maleic:* 

Anhiđrit maleic có thể nhận được bằng sự oxi hoá buten bởi oxi không khí với xúc tác là hỗn hợp oxit Co_3O_4 +Mo_3O_4 hay Fe_2O_3 + MoO_3 ở 350 - 400^0 C



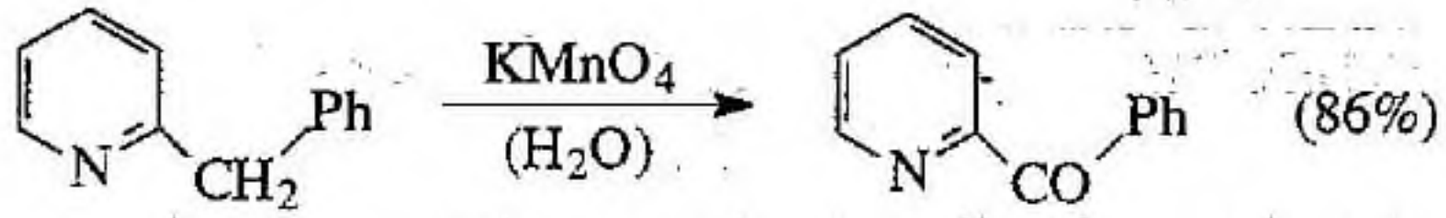
http://issuu.com/daykemquynhon

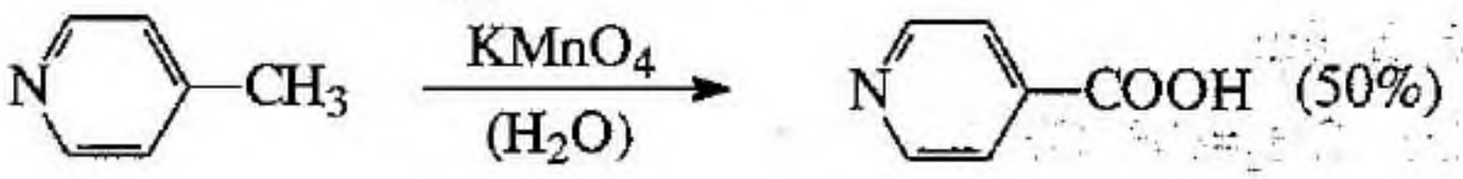
d. Oxi hoá ở nhóm C-benzyl:

Cũng như ở nhóm alyl, C-benzyl do có hiệu ứng siêu liên hợp nên dễ dàng được oxi hoá hơn nhiều so với nhóm metylen hay metyl bình thường trong mạch ankan.

Các tác nhân oxi hoá mạnh như $KMnO_4$ hay axit cromic thường oxi hoá C-benzyl tới mức cực đại. Thí dụ

$$Ph_3C{-}H \xrightarrow[(CH_3COOH)]{CrO_3} Ph_3C{-}OH \qquad (85\%)$$





Trong trường hợp này dù mạch ankyl có dài tới đâu cũng chỉ xảy ra sự oxi hoá ở C-benzyl và nhận được axit arylcacboxylic. Thí dụ:

$$PhCH_2CH_3 \xrightarrow[(H_2SO_4,\ H_2O)]{CrO_3} PhCOOH \qquad (80\%)$$

Nếu muốn dừng sự oxi hoá ở mức xeton trung gian (tức là không xảy ra sự cắt vỡ mạch ankyl) thì thường sử dụng natri bicromat trong môi trường nước (không có mặt axit) làm tác nhân oxi hoá:

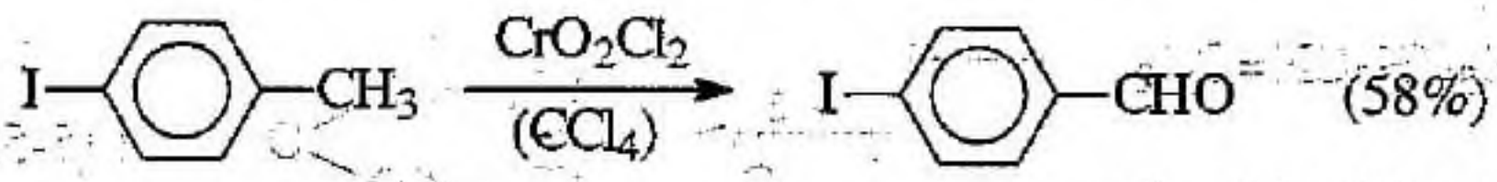
$$PhCH_2CH_3 \xrightarrow[250^{\circ}C,\ p]{Na_2Cr_2O_7-H_2O} Ph{-}CO{-}CH_3 \qquad (50\%)$$

Muốn thực hiện sự oxi hoá metylaryl thành anđehit thơm tương ứng cũng thường sử dụng crom$^{(VI)}$ làm tác nhân oxi hoá, chẳng hạn cromyl clorua (CrO_2Cl_2) hay cromyl axetat [$CrO_2(OCOCH_3)_2$]. Thí dụ:

$$Ar{-}CH_3 \left[\xrightarrow{2\,CrO_2Cl_2} ArCH(O\overset{OH}{\overset{|}{C}}rCl_2)_2\right] \xrightarrow[2)\,H^+,\,H_2O]{1)\,Na_2SO_3} Ar{-}CHO$$

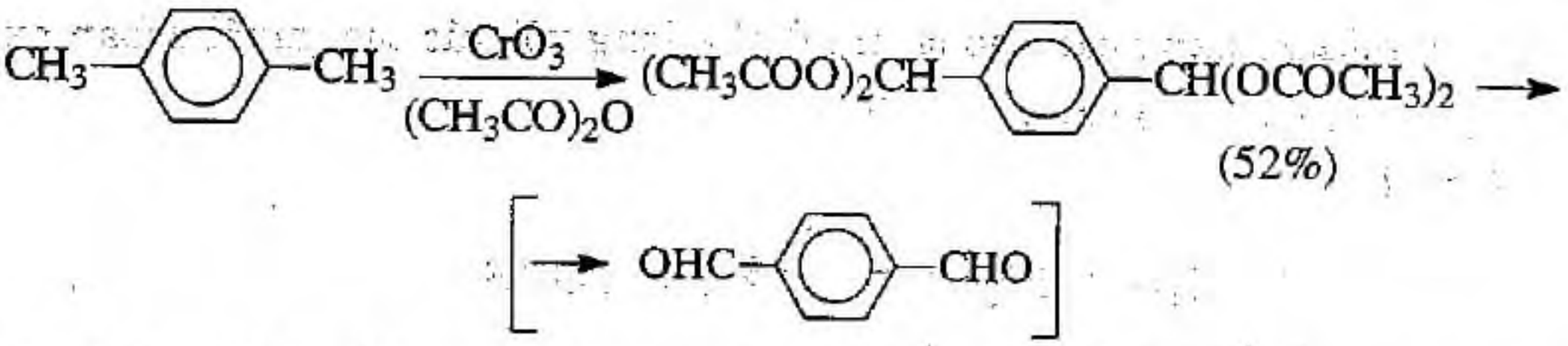
$$Ar{-}CH_3 \xrightarrow[(CH_3CO)_2O]{CrO_3} ArCH(OCOCH_3)_2 \xrightarrow{H^+,\,H_2O} Ar{-}CHO$$

Nhược điểm của phương pháp này là hiệu suất thấp, nhưng đôi trường hợp nó tỏ ra có lợi về phương diện tổng hợp hữu cơ. Thí dụ:

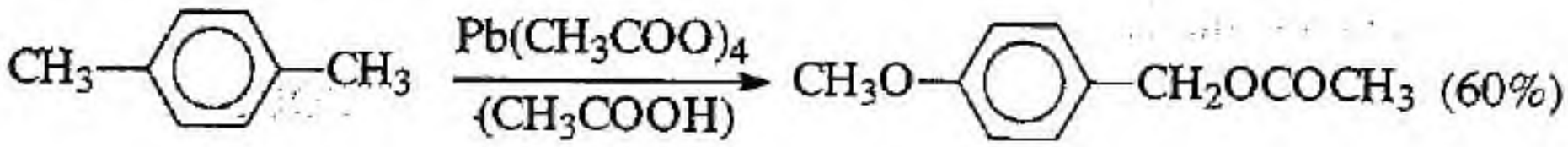


http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com



Quá trình oxi hóa C-benzyl đến ancol có thể được thực hiện thông qua halogen hoá trung gian rồi thuỷ phân tiếp theo hoặc cũng có thể thực hiện trực tiếp khi sử dụng Pb $(CH_3COO)_4$ làm tác nhân oxi hoá.



Dưới đây dẫn ra một số thí dụ tổng hợp dựa trên sự oxi hoá ở C-benzyl.

– *Tổng hợp axit benzoic:* C_6H_5COOH.

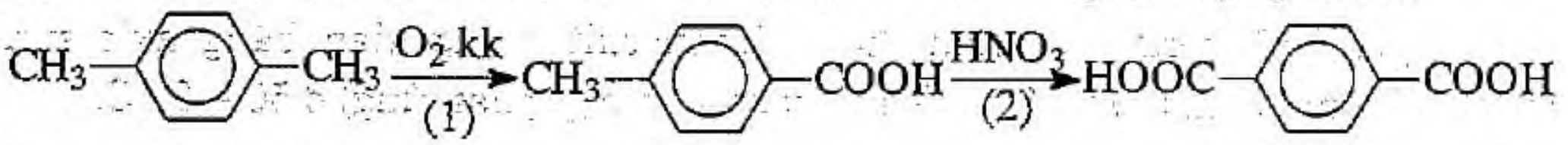
Axit benzoic có thể nhận được dễ dàng bằng sự oxi hoá toluen:

$$C_6H_5CH_3 \xrightarrow{[O]} C_6H_5COOH$$

Trong phản ứng này người ta dùng oxi không khí làm tác nhân oxi hoá. Phản ứng thực hiện ở 150 ÷170°C và áp suất 0,2 ÷ 0,8 MPa. Xúc tác được dùng là muối của coban hay mangan với lượng bằng 0,02 ÷ 0,1% khối lượng chất phản ứng. Trong phản ứng thường dùng dư toluen (để đồng thời làm dung môi phản ứng). Toluen dư sau phản ứng được tách ra và cho quay vòng lại. Hiệu suất axit benzoic của một đợt phản ứng là 30%, nhưng tính toàn bộ có thể lên tới 93 ÷94%. Trên thực tế tiến hành oxi hoá toluen trong axit axetic tốt hơn trong dung môi toluen. Khi đó phản ứng được thực hiện ở 205 ÷ 218°C và 2 MPa. Xúc tác trong trường hợp này cũng là muối của coban hay mangan nhưng lượng có thể tới 10% khối lượng chất phản ứng. Nồng độ toluen trong hỗn hợp phản ứng vào khoảng 5%. Hiệu suất của axit benzoic đạt tới 96 ÷ 99%.

– *Tổng hợp axit terephtalic:*

Người ta tổng hợp axit terephtalic bằng sự oxi hóa hai giai đoạn p-xilen.



Ở giai đoạn (1) dùng oxi không khí và ở giai đoạn (2) dùng axit nitric làm tác nhân oxi hoá.

Nhưng tốt nhất là tiến hành oxi hoá một giai đoạn (oxi hoá đồng thời cả hai nhóm metyl) bởi oxi không khí với xúc tác là coban bromua hay magie bromua trong dung môi là axit axetic. Phản ứng thực hiện ở điều kiện 175 ÷ 290°C và 4 MPa.

– *Tổng hợp phenol:* C_6H_5OH:

Có nhiều phương pháp tổng hợp phenol dựa trên phản ứng oxi hóa ở C-benzyl.

http://issuu.com/daykemquynhon

+ *Oxi hoá toluen:* bằng oxi không khí ở pha lỏng với xúc tác (muối coban axetat) ở 70 – 90°C. Quá trình qua các bước sau đây.

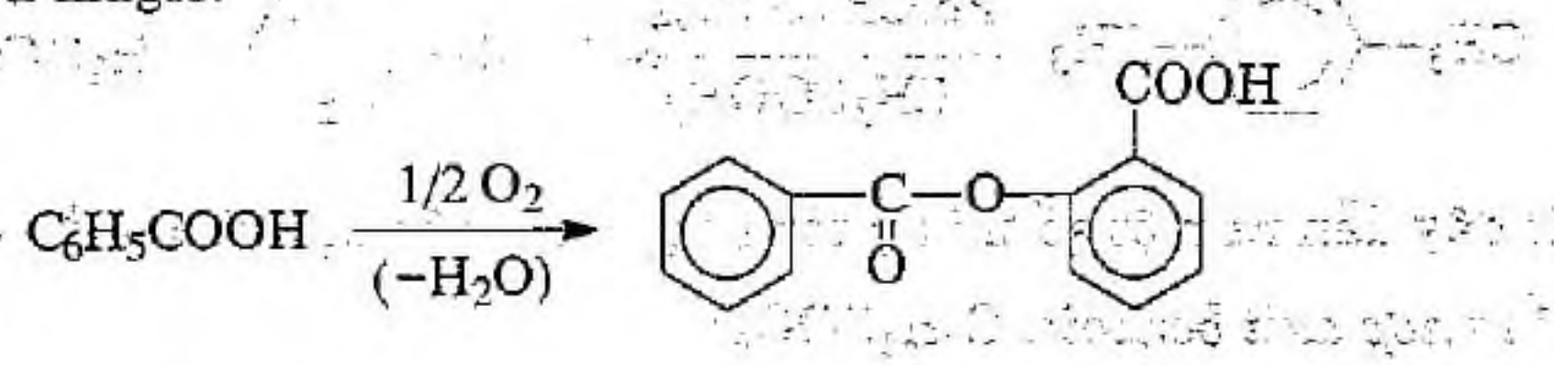
Giai đoạn 1:

$$C_6H_5CH_3 + 3/2O_2 \xrightarrow{-H_2O} C_6H_5COOH$$

Tác nhân là oxi không khí (như ở trên).

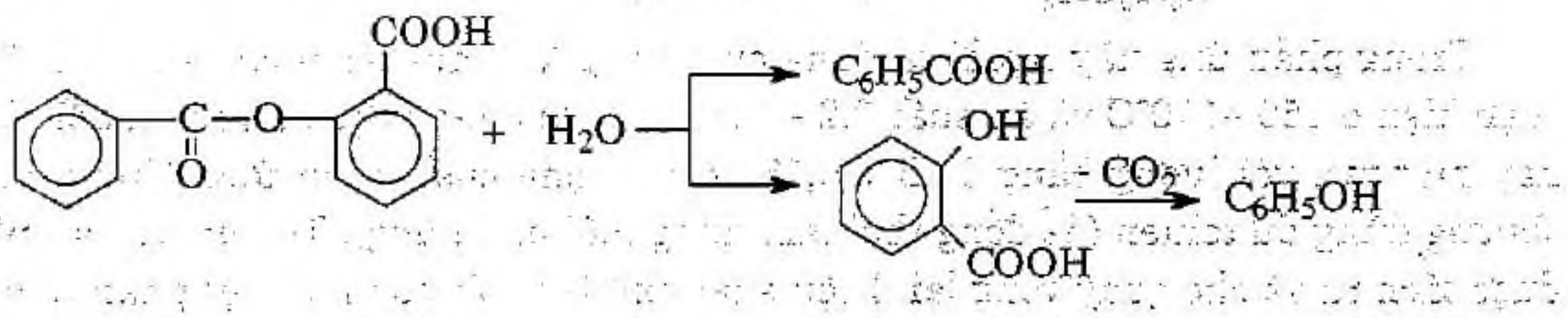
Giai đoạn 2:

Oxi hoá tiếp axit benzoic ở 220 – 245°C cũng bằng oxi không khí với sự có mặt của muối đồng benzoat và magie:



Giai đoạn 3:

Thuỷ phân rồi đecacboxyl hoá axit salixylic.



+ *Oxi hoá cumen (isopropylbenzen):*

Isopropylbenzen nhận được khi ankyl hoá benzen bằng propylen. Trong sự oxi hoá và thuỷ phân tiếp theo nó cho đồng thời phenol và axeton.

$$C_6H_5CH(CH_3)_2 \xrightarrow[(1)]{O_2\ kk} C_6H_5-\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-O-O-H \xrightarrow[(2)]{H_2SO_4} C_6H_5OH + CH_3COCH_3$$

Ở giai đoạn (1) dùng O_2 không khí làm tác nhân oxi hoá. Phản ứng được thực hiện ở pha lỏng ở gần 100°C với xúc tác là muối coban hay muối mangan.

Ở giai đoạn (2) người ta phân huỷ hiđropeoxit trung gian bằng axit sunfuric 96–98% (với lượng bằng 0,07 – 0,1% khối lượng hỗn hợp phản ứng) ở 50 – 60°C.

6.2.2. Oxi hoá nối đôi anken

Oxi hoá anken gồm các loại phản ứng sau đây:

a) Chuyển anken thành ankin qua phản ứng cộng-tách:

Quá trình được thực hiện qua phản ứng cộng brom vào nối đôi anken rồi tiếp theo tách loại hiđrobromua từ sản phẩm cộng brom ở trên. Thực chất quá trình này được coi như đehiđro hoá gián tiếp các anken. Thí dụ:

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

$$CH_2{=}CH(CH_2)_2CH{=}CH_2 \xrightarrow{2Br_2} BrCH_2CHBr(CH_2)_2CHBr{-}CH_2Br \longrightarrow$$
(95%)

$$\xrightarrow[(-4HBr)]{NaNH_2/NH_3\ lỏng} HC{\equiv}C(CH_2)_2C{\equiv}CH$$ (Hiệu suất chung: 53%)
(56%)

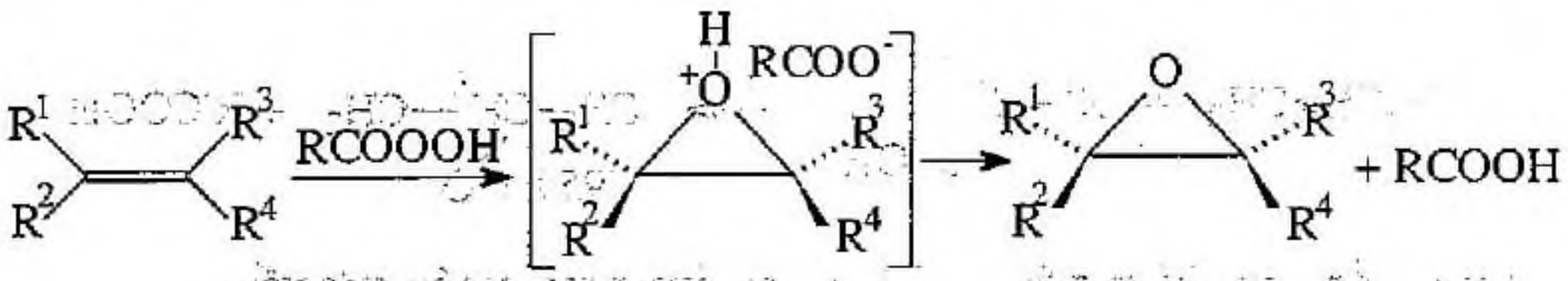
$$PhCH{=}CH_2 \xrightarrow[CCl_4]{Br_2} PhCHBrCH_2Br \xrightarrow[THF]{NaNH_2} PhC{\equiv}CH$$ (HSC: 87%)
(97%) (-2HBr) (90%)

b) Cộng hợp oxi hoá nối đôi anken:

Cộng hợp oxi hoá vào nối đôi anken gồm hai loại:

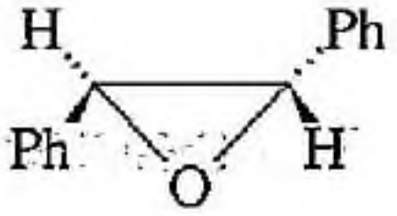
* *Cộng hợp oxi hoá nối đôi thành oxiran (epoxit hoá):*

Để thực hiện oxi hoá loại này cần dùng peaxit làm tác nhân oxi hoá. Trong quá trình oxi hoá này cấu hình của anken ban đầu được giữ nguyên ở sản phẩm.



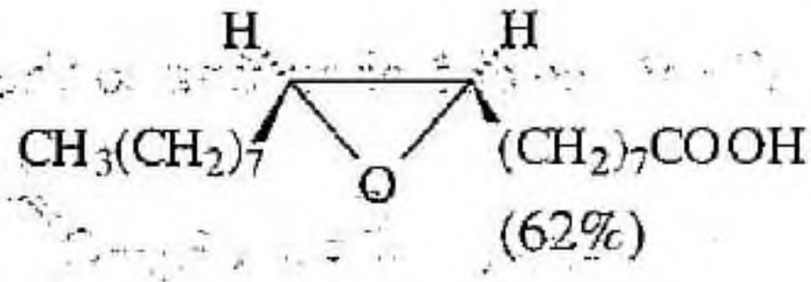
Thí dụ:

$$(E){-}PhCH{=}CHPh \xrightarrow[CH_2Cl_2,\ 20\text{-}30^oC]{CH_3COOOH}$$



(70%)

$$(Z){-}CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH \xrightarrow[axeton,\ 0\text{-}5^oC]{PhCOOOH}$$



(62%)

Sau đây giới thiệu một số tổng hợp cụ thể:

– Tổng hợp etilenoxit: $CH_2{-}CH_2$ (O)

Etilenoxit nhận được chủ yếu bằng sự oxi hoá etilen bởi oxi không khí với sự có mặt của xúc tác:

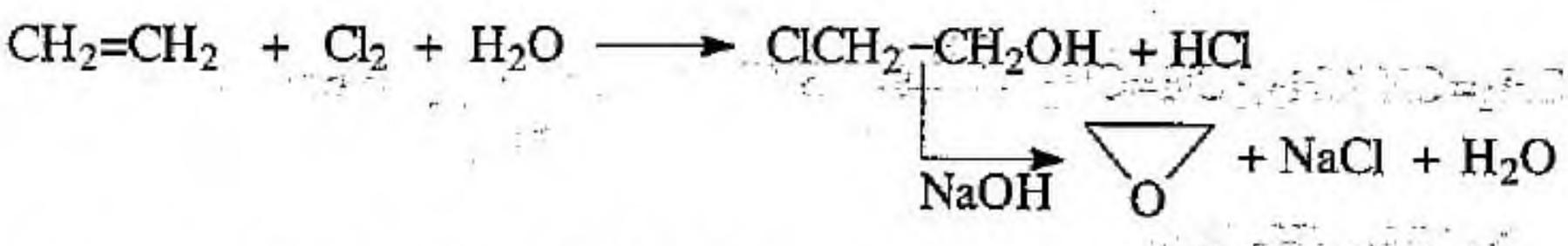
$$CH_2{=}CH_2 + 1/2O_2 \xrightarrow{x.t.}$$ (O) (55-60%)

Xúc tác thường là Ag, Pt, Pd, $Na_2Cr_2O_4$, BaO, CaO,...

Phản ứng được thực hiện ở 200–300°C và 0,7–1,0 MPa trên hai bộ máy liên tiếp.

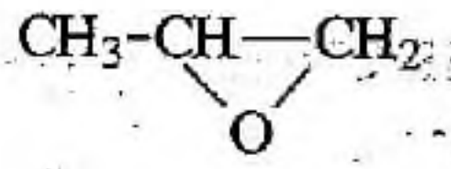
Etilenoxit cũng có thể được điều chế qua con đường clohiđrin hoá etilen rồi tiếp theo tách loại HCl.

http://issuu.com/daykemquynhon



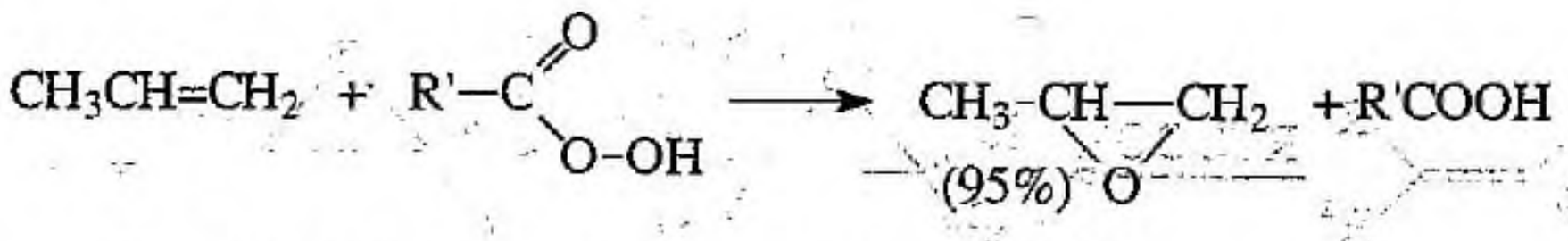
Đây là phương pháp cũ, có nhiều nhược điểm: phải dùng khí clo tốn kém và độc hại, tốn nhiều natri hiđroxit và thiết bị dễ bị ăn mòn.

- Tổng hợp propilenoxit:



Propilenoxit không thể nhận được bằng oxi hoá propilen bởi oxi hoá không khí như đối với etilen, vì khi đó chủ yếu xảy sự oxi hoá ở C - alyl. Cũng không nên tổng hợp propilenoxit bằng con đường clohiđrin hoá vì sẽ gặp nhược điểm như điều chế etilenoxit bằng cách này.

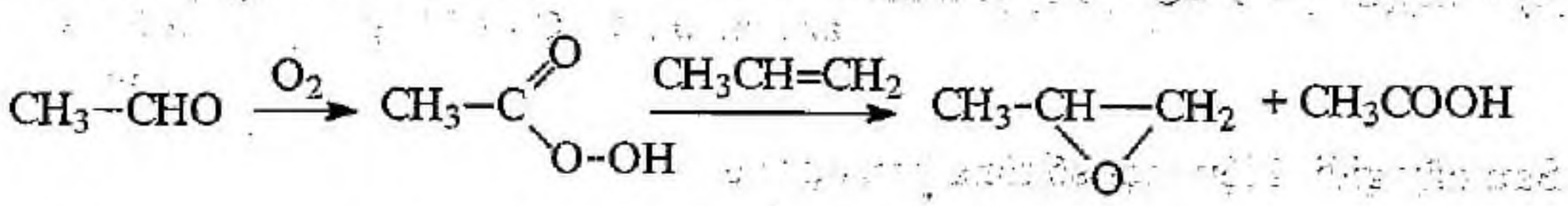
Tuy nhiên, propilenoxit có thể nhận được khi oxi hoá propilen bằng peaxit (theo phản ứng Prilegiaev):



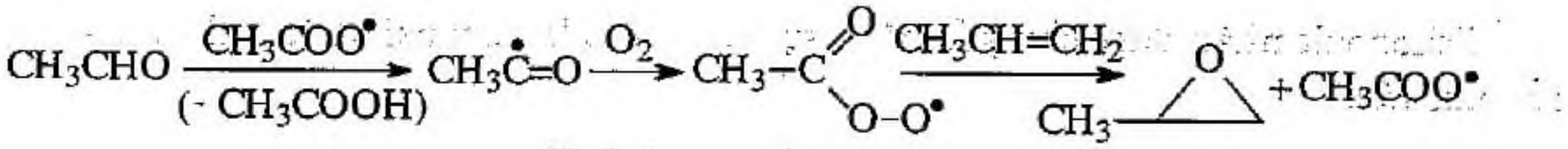
Phản ứng cần thực hiện ở 20 – 30°C trong dung môi phân cực yếu.

Nhưng phương pháp tốt nhất điều chế propilenoxit là oxi hóa liên hợp propilen với oxi và axetanđehit.

Về mặt cơ chế, phản ứng có thể diễn ra như sau:



Thực chất propilenoxit được tạo ra theo phản ứng (1) là không đáng kể, mà chủ yếu theo quá trình sau đây (theo cơ chế gốc):



Ở đây cần dùng dư propilen (tỉ lệ mol $CH_3CH=CH_2$: CH_3CHO = 8 : 1) để ngăn ngừa các phản ứng phụ.

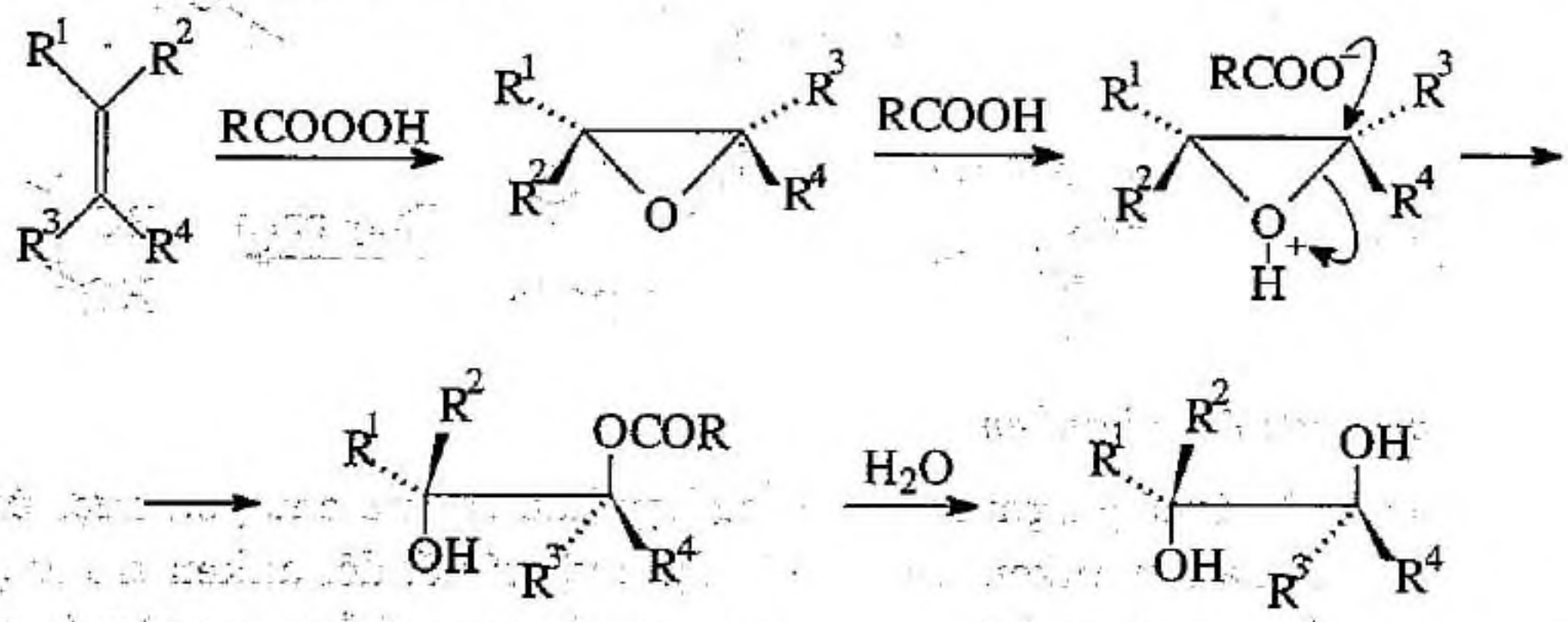
** Oxi hoá thành 1,2-điol (hiđroxyl hoá):*

Thường có thể ứng dụng ba phương pháp chính để oxi hoá nối đôi anken thành dẫn xuất 1,2-điol (hay còn gọi là phản ứng hiđroxyl hoá nối đôi anken)

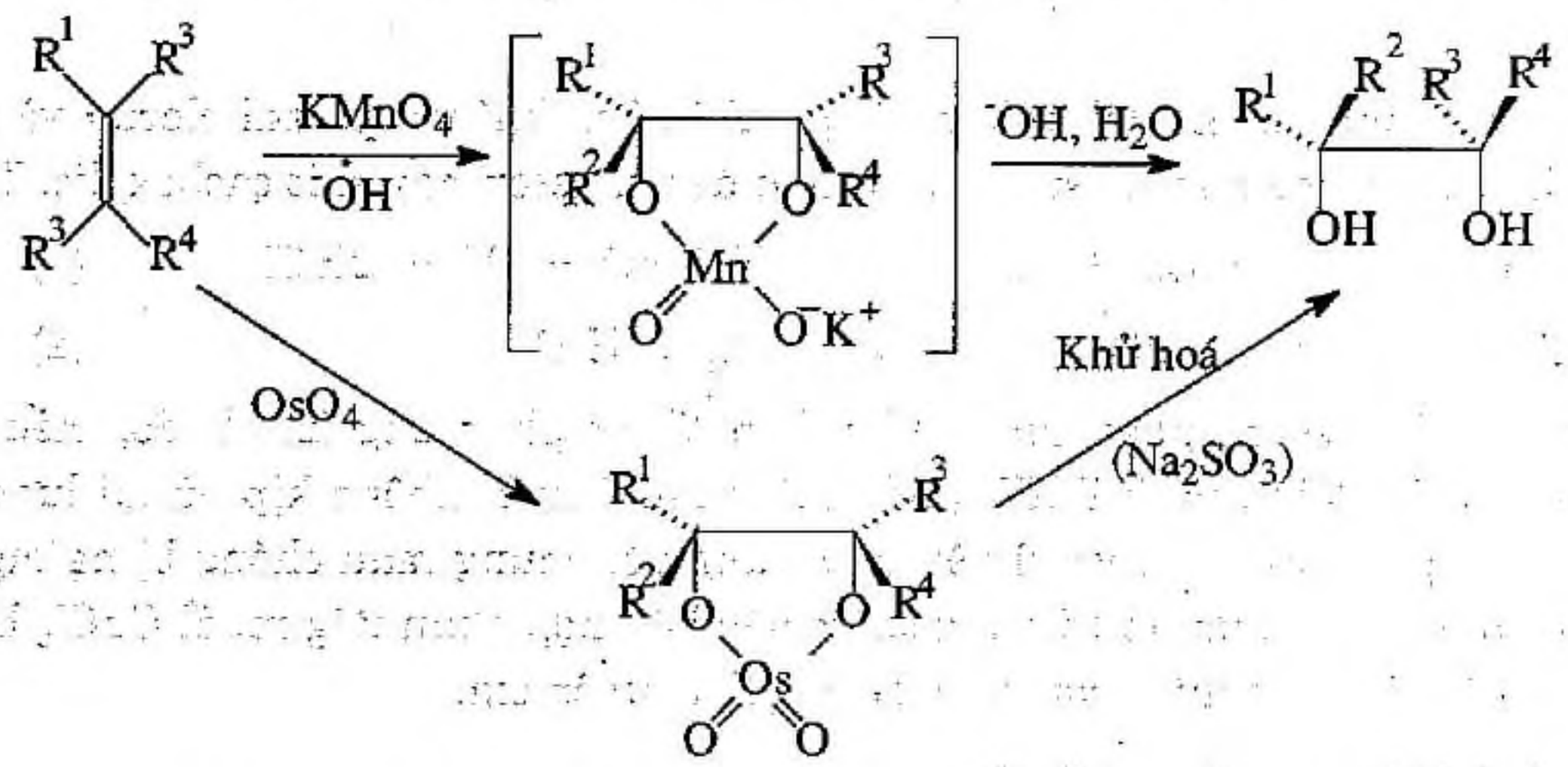
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

– Oxi hoá nối đôi anken bằng peaxit đến oxiran rồi thuỷ phân tiếp theo. Con đường này dẫn tới sự tạo thành trans-1,2-điol.

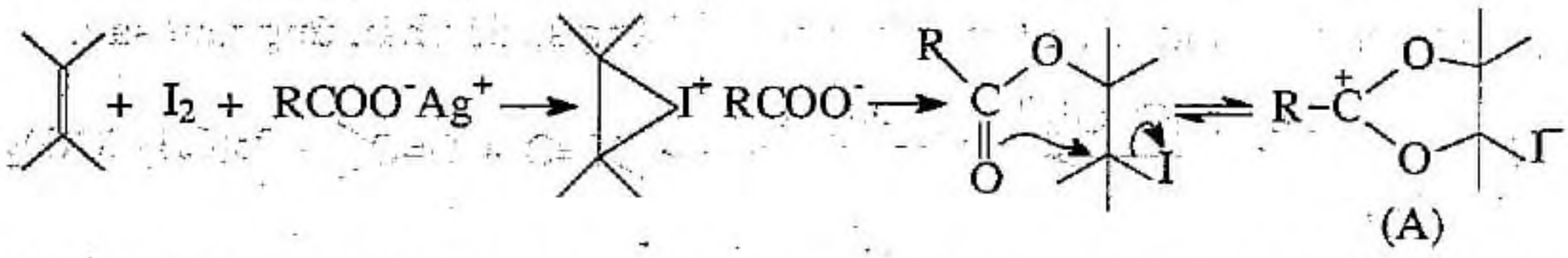


– Oxi hoá nối đôi anken bằng $KMnO_4$ hay OsO_4 qua trạng thái este vòng trung gian. Quá trình này dẫn đến sự tạo thành dẫn xuất cis-1,2-điol.



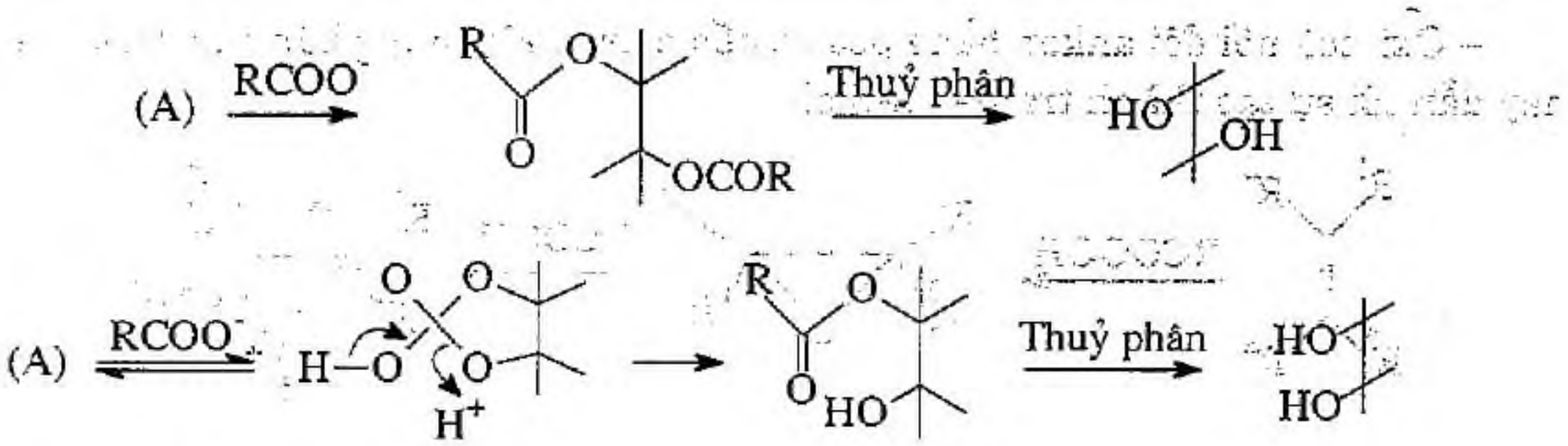
OsO_4 rất đắt nên thường chỉ dùng trong trường hợp thí nghiệm nhỏ và rất chính xác ở phòng thí nghiệm. $KMnO_4$ rẻ hơn nhiều, nhưng có nhược điểm thường không dừng ở dẫn xuất 1,2-điol, mà có thể oxi hoá xa hơn đến mức phá vỡ cấu trúc của dẫn xuất 1,2-điol.

– Oxi hoá nối đôi anken đến dẫn xuất 1,2-điol bằng cách đun nóng anken với iot và muối bạc của axit cacboxylic.



Đến đây, nếu phân huỷ hợp chất trung gian (A) trong môi trường khan nước (nghĩa là trong điều kiện của phản ứng Prevost) sẽ nhận được dẫn xuất trans-1,2-điol. Ngược lại, nếu phân huỷ trong môi trường nước (điều kiện của phản ứng Woodwoad) sẽ cho dẫn xuất cis-1,2-điol.

http://issuu.com/daykemquynhon



** Oxi hoá phá vỡ nối đôi anken:*

Phản ứng loại này ít có ý nghĩa trong tổng hợp hữu cơ, mà chủ yếu được ứng dụng để xác định cấu tạo của các anken, tức là xác định vị trí nối đôi anken trong phân tử. Tuy nhiên,trong một số trường hợp người tạ cũng sử dụng phản ứng này để tổng hợp các hợp chất cacbonyl (anđehit, xeton, axit cacboxylic) từ các anken ban đầu.

Dưới đây dẫn ra các phương pháp chính của quá trình oxi hoá phá vỡ nối đôi anken.

– Oxi hoá phá vỡ nối đôi anken bằng oxi không khí với paladi clorua và xúc tác. Quá trình này thường dẫn tới sự tạo thành anđehit, xeton hay axit cacboxylic. Thí dụ:

$$CH_2{=}CH_2 + PdCl_2 + H_2O \longrightarrow CH_3CHO + Pd + 2HCl \quad (1)$$

$$Pd + 2HCl + 1/2O_2 \longrightarrow PdCl_2 + H_2O \quad (2)$$

Nhưng ở đây tốc độ phản ứng (1) lớn hơn tốc độ phản ứng (2), do đó, nếu chỉ như vậy thì sự oxi hoá Pd thành $PdCl_2$ (nghĩa là phản ứng 2) không kịp bù lại lượng $PdCl_2$ đã tiêu thụ ở phản ứng (1), và vì vậy, phản ứng nói chung mau chóng bị ngừng lại. Để khắc phục điều này người ta bổ sung thêm vào hỗn hợp phản ứng muối $CuCl_2$ hay muối $FeCl_3$ làm xúc tác, hay chính xác hơn, làm chất chuyển oxi.

Cơ chế của quá trình này như sau:

$$Pd + 2\,CuCl_2 \xrightarrow{H_2O} PdCl_2 + Cu_2Cl_2$$

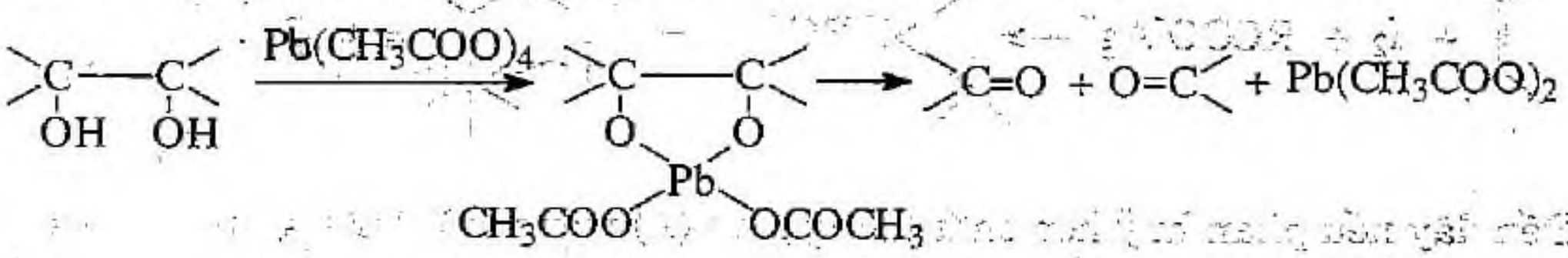
$$Cu_2Cl_2 + 2\,HCl + 1/2O_2 \longrightarrow 2CuCl_2 + H_2O$$

hoặc:

$$Pd + 2\,FeCl_3 \xrightarrow{H_2O} PdCl_2 + 2\,FeCl_2$$

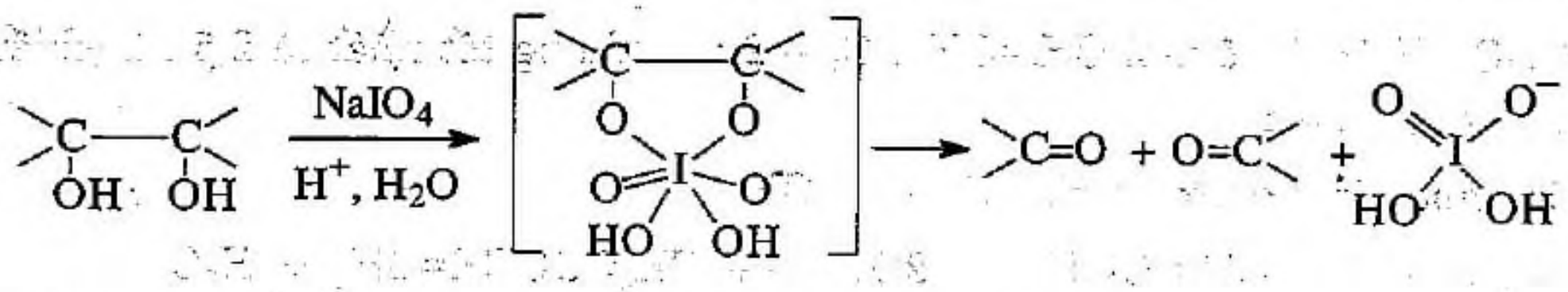
$$FeCl_2 + HCl + 1/2O_2 \longrightarrow FeCl_3 + H_2O$$

– Hiđroxyl hoá anken thành dẫn xuất 1,2-điol rồi oxi hoá tiếp theo điol bởi $KMnO_4$, $Pb(CH_3COO)_4$ hay peiođat. Quá trình được mô tả bằng sơ đồ phản ứng như sau.

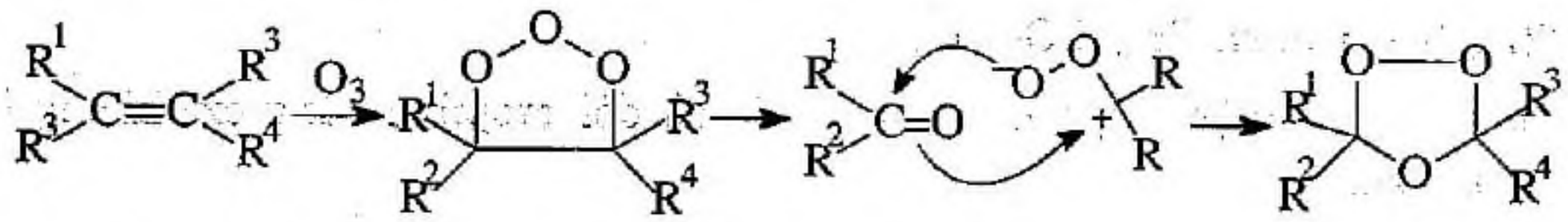


http://issuu.com/daykemquynhon

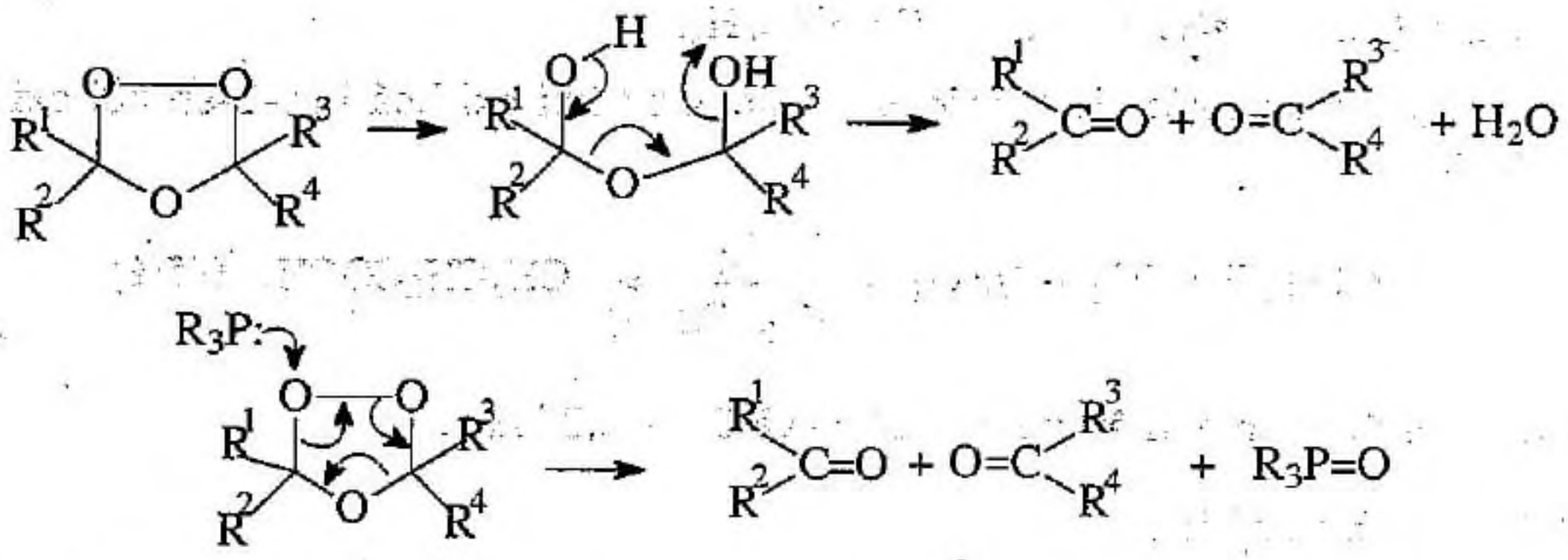
www.hoahocmoingay.com



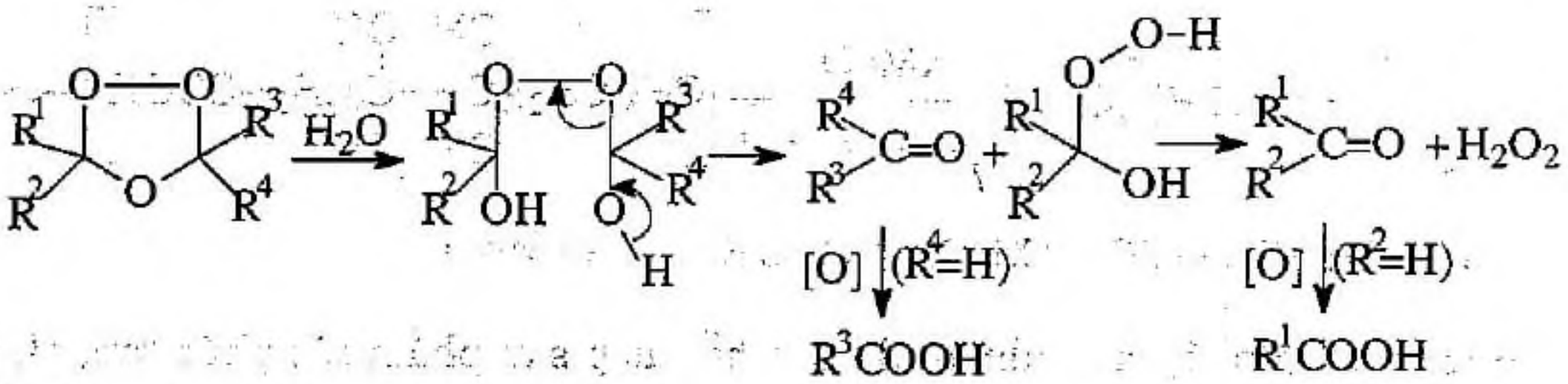
– Ozon hoá nối đôi anken rồi phân huỷ ozonit tiếp theo.



Sản phẩm ozonit trung gian này được chế hoá bằng con đường khử hoá sẽ cho anđehit hoặc xeton:



Sự chế hoá bằng con đường oxi hoá sẽ qua giai đoạn peaxit và có thể dẫn tới xeton hay axit cacboxylic.



Dưới đây là một số thí dụ tổng hợp cụ thể:

+ *Tổng hợp axetanđehit:* CH_3CHO

Axetanđehit có thể nhận được bằng sự oxi hoá etilen bởi oxi không khí và $PdCl_2$ với xúc tác.

$$CH_2{=}CH_2 + PdCl_2 + H_2O \xrightarrow[(CuCl_2,\ FeCl_3)]{O_2} CH_3CHO \quad (84\text{-}98\%)$$

Phản ứng được thực hiện ở 100 – 130°C và 0,3 – 1,1 MPa. Độ pH của môi trường phản ứng trong khoảng 0,8–0,3 hay 6,0–7,5. Tỉ lệ (Cu + Fe) : Pd = 25 : 1 – 50 : 1. Thành phần dung dịch xúc tác gồm 0,3–0,5 $PdCl_2$; 12 – 33% $CuCl_2.2H_2O$; và 2 – 3%

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

$Cu(CH_3COO)_2.H_2O$. Tỉ lệ mol $CH_2=CH_2 : O_2 = 2 : 1$, nhưng tốt nhất là 2,5 : 1 (thiếu oxi để đảm bảo sự an toàn).

+ *Tổng hợp vinyl axetat*: $CH_2=CH-OCOCH_3$.

$$CH_2=CH_2 + CH_3COOH + 1/2O_2 \longrightarrow CH_3COOCH=CH_2 + H_2O$$

Quá trình được tiến hành trong điều kiện tương tự như trên.

+ *Tổng hợp axeton*: $CH_3-CO-CH_3$.

Axeton có thể nhận được bởi sự oxi hoá nối đôi propilen bằng oxi không khí với $PdCl_2$ và xúc tác:

$$CH_3CH=CH_2 + 1/2\,O_2 \xrightarrow[(FeCl_3,\ CuCl_2)]{PdCl_2} CH_3-CO-CH_3 \quad (90\text{-}94\%)$$

+ *Tổng hợp metyl etyl xeton:* $CH_3CH_2COCH_3$.

Metyl etyl xeton nhận được một cách tương tự khi oxi hoá but-1-en bởi oxi không khí với $PdCl_2$:

$$CH_3CH_2CH=CH_2 + 1/2\,O_2 \xrightarrow[(FeCl_3,\ CuCl_2)]{PdCl_2} CH_3CH_2COCH_3 \quad (85\%)$$

Phản ứng được thực hiện ở 90 – 120°C và 0,9 – 2,0 MPa.

6.2.3. Oxi hoá ankin

Nếu so với anken thì sự oxi hoá ở nối ba cacbon-cacbon ít có giá trị trong tổng hợp hữu cơ. Tuy nhiên, cũng được biết một vài ví dụ về sự tổng hợp các dẫn xuất 1,2-đixeton bằng sự oxi hoá nối ba ankin qua con đường hiđroxyl hoá trung gian. Chẳng hạn:

$$CH_3(CH_2)_7C\equiv C(CH_2)_7COOH \xrightarrow[KHCO_3,\ H_2O]{KMnO_4} \left[CH_3(CH_2)_7\underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle OH}{C}}-\underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle OH}{C}}(CH_2)_7COOH\right] \longrightarrow$$

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_7CO-CO(CH_2)_7COOH \quad (> 90\%)$$

Nhưng phương pháp này nhiều khi cho hỗn hợp sản phẩm rất phức tạp, và do đó, khó tách ra các sản phẩm tinh khiết. Phương pháp quan trọng hơn là sự oxi hoá-đime các ankin-1, đã được trình bày ở chương hai.

6.2.4. Oxi hoá hiđrocacbon thơm và dị vòng thơm

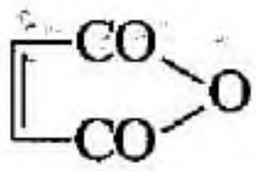
Hiện nay 80% lượng chuyển hoá hiđrôcacbon thơm dựa trên con đường oxi hoá. Sở dĩ như vậy vì bằng con đường oxi hoá có thể chuyển các hiđrôcacbon thơm thành nhiều hợp chất hoá học quí giá, mà thường tác nhân oxi hoá thường là oxi hoá không khí rất phong phú và rẻ tiền.

http://issuu.com/daykemquynhon

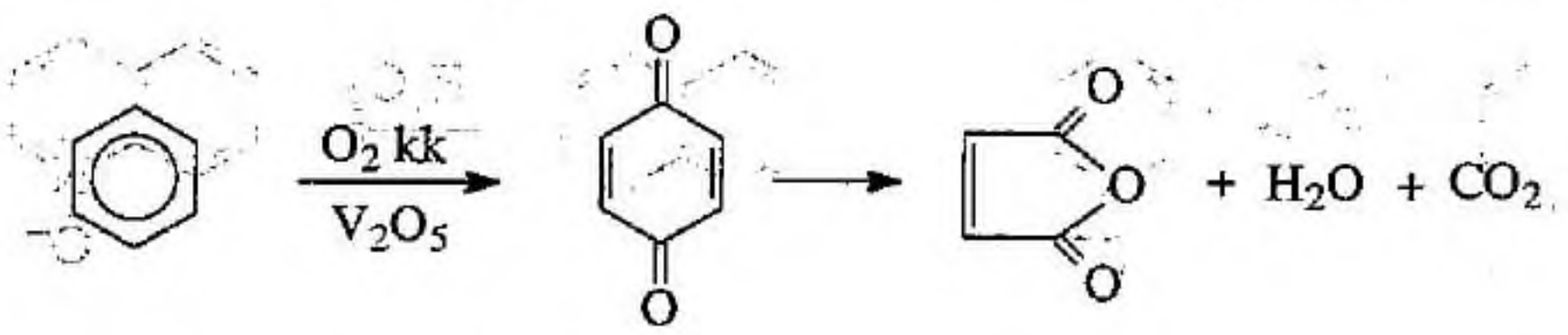
www.hoahocmoingay.com

Quá trình oxi hoá hiđrocacbon thơm thường sử dụng oxi không khí làm tác nhân với xúc tác V_2O_5. Phản ứng thường trải qua sự tạo thành hệ quinon trung gian rồi bị vỡ vòng tiếp theo hoặc tồn tại ở dạng quinon bền vững.

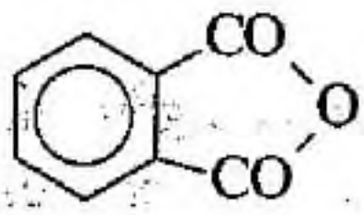
Dưới đây là một số thí dụ tổng hợp hữu cơ dựa trên cơ sở oxi hoá hiđrocacbon thơm:

- *Tổng hợp anhiđrit maleic* 

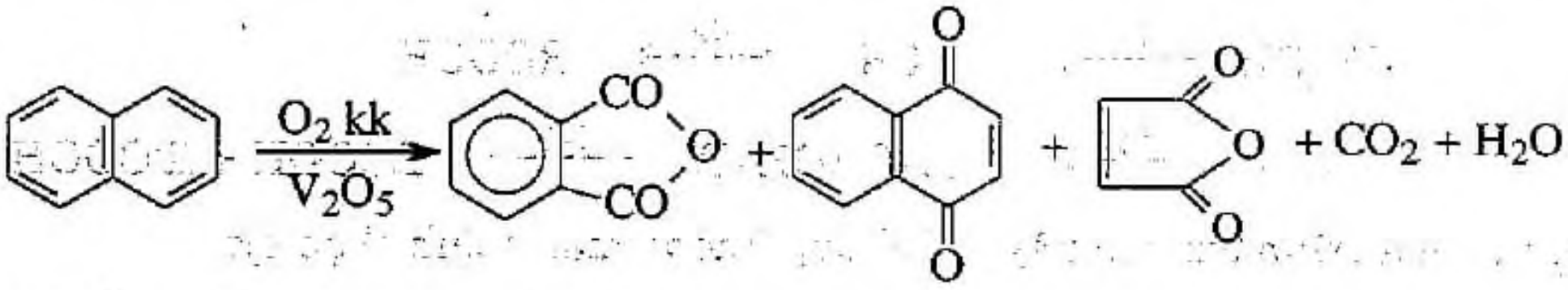
Anhiđrit maleic có thể nhận được bởi phản ứng oxi hoá benzen bằng oxi không khí với xúc tác V_2O_5.



Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 350 - 450°C và áp suất 1 atm. Tỉ lệ mol benzen: không khí là 1 : (25 – 30).

- *Tổng hợp anhiđrit phtalic* 

Anhiđrit phtalic được tổng hợp bằng con đường tương tự khi oxi hoá naphtalen bởi oxi không khí với xúc tác V_2O_5.



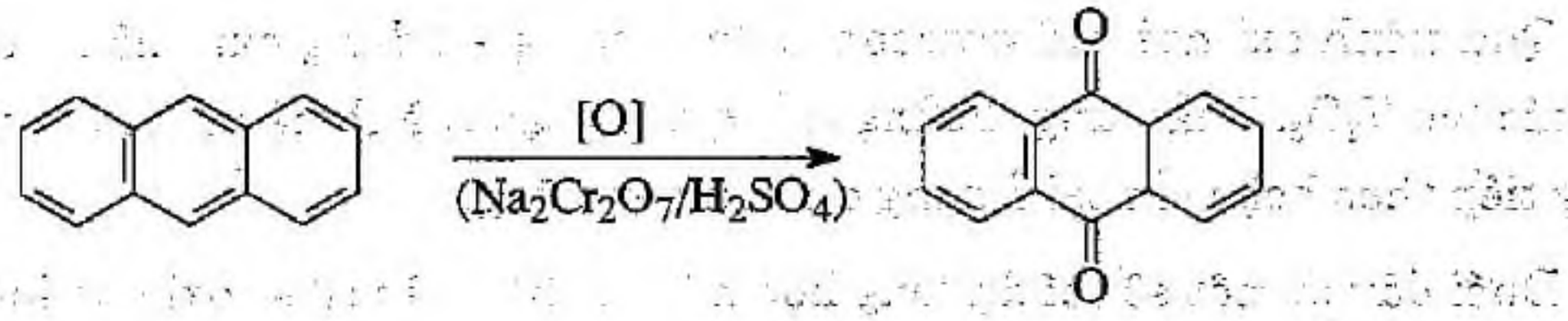
Phản ứng được thực hiện ở pha khí, nhiệt độ 325 – 450°C. Hiệu suất có thể đạt tới 80 – 83%.

Ngoài ra, anhiđrit phtalic cũng có thể nhận được khi oxi hoá naphtalen bởi axit sunfuric với muối thuỷ ngân sunfat làm xúc tác. Phản ứng được thực hiện ở 250 – 300°C. Tỉ lệ mol giữa naphtalen với axit sunfuric là 1:9. Nhưng phương pháp này cho hiệu suất thấp, thường chỉ đạt khoảng 25%.

Với antraxen sự oxi hoá thường xảy ra ở vòng giữa và dẫn tới sản phẩm antraquinon bền vững.

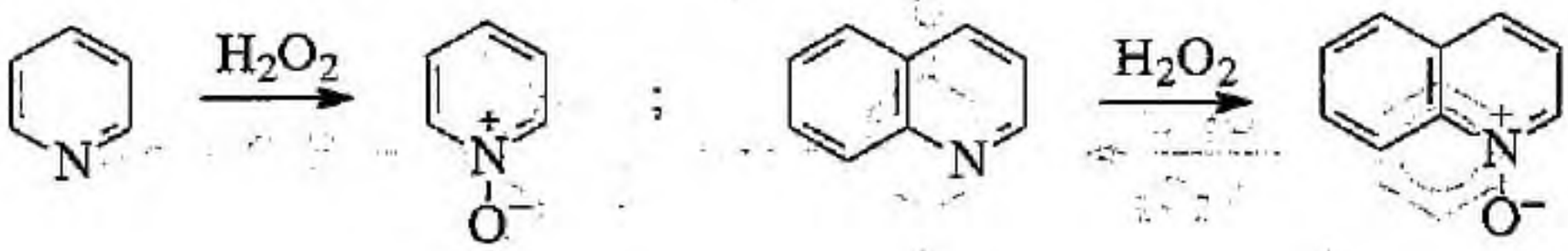
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com



Antraquinon được dùng nhiều làm nguyên liệu để sản xuất phẩm nhuộm cũng như dược phẩm.

Đối với dãy dị vòng thơm, sự oxi hoá chỉ có ý nghĩa trong tổng hợp hữu cơ khi oxi hoá một số dị vòng 6 cạnh chứa nitơ (như piriđin, quinolin hay isoquinolin chẳng hạn) bằng peaxit để dẫn tới sự tạo thành các N-oxit của chúng. Thí dụ:



6.3. OXI HOÁ CÁC NHÓM CHỨC

6.3.1. Oxi hoá ancol

Như đã biết, oxi hoá ancol, trong đó bao gồm cả quá trình đehiđro hoá, dẫn tới sự tạo thành anđehit và tiếp theo anđehit được oxi hoá tới axit cacboxylic. Với ancol bậc hai sự oxi hoá ban đầu tới xeton và sau đó nếu tiếp tục oxi hoá mạnh sẽ gây ra sự đứt vỡ mạch cacbon để dẫn tới sự tạo thành hỗn hợp các axit cacboxylic có phân tử nhỏ hơn ancol ban đầu. Còn ancol bậc ba nói chung bền vững đối với tác nhân oxi hoá.

$$RCH_2OH \xrightarrow{[O]} RCHO \xrightarrow{[O]} RCOOH$$

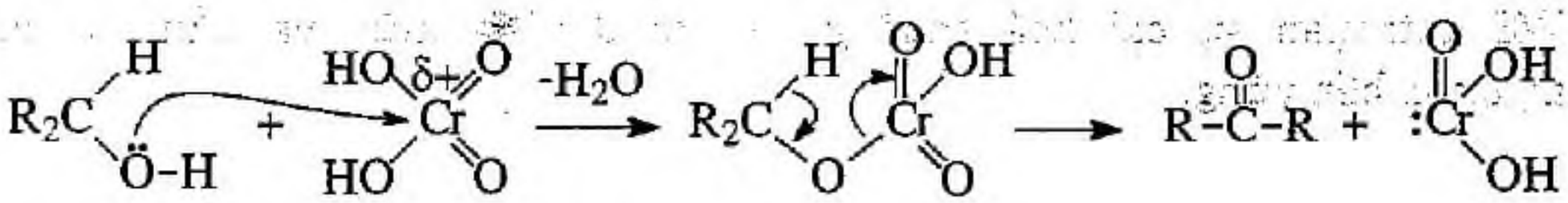
$$R\text{–}CO\text{–}R' \xrightarrow{[O]} R\text{–}CHOH\text{–}R' \xrightarrow{[O]} RCOOH + R'COOH$$

Nhưng quá trình oxi hoá này nói chung không mang tính chọn lọc.

Mặt khác, có thể coi quá trình oxi hoá ancol thành hợp chất cacbonyl như là quá trình đehiđro hoá ancol. Vì vậy nên có thể sử dụng được cả ba phương pháp chung của quá trình oxi hoá ở trên.

a) Phương pháp thế - tách

Ở đây tác nhân oxi hoá được sử dụng thông thường là $Cr^{(VI)}$. Phản ứng trải qua giai đoạn tạo este vòng của axit cromic trung gian (khi đó $Cr^{(III)}$ là sản phẩm cuối cùng):



Trong trường hợp này phương trình tỉ lượng sẽ là:

$$3R_2CHOH + 2CrO_3 \longrightarrow 3R_2CO + 2Cr(OH)_3$$

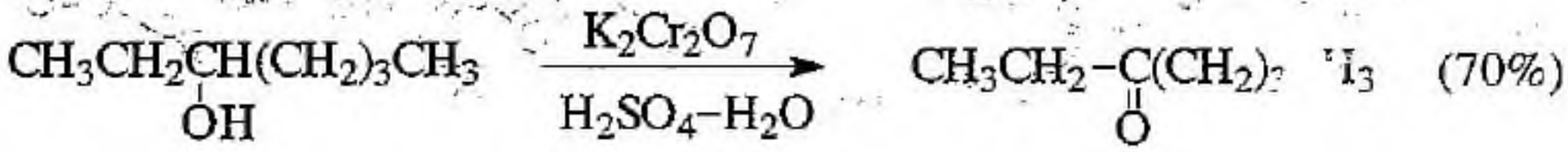
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

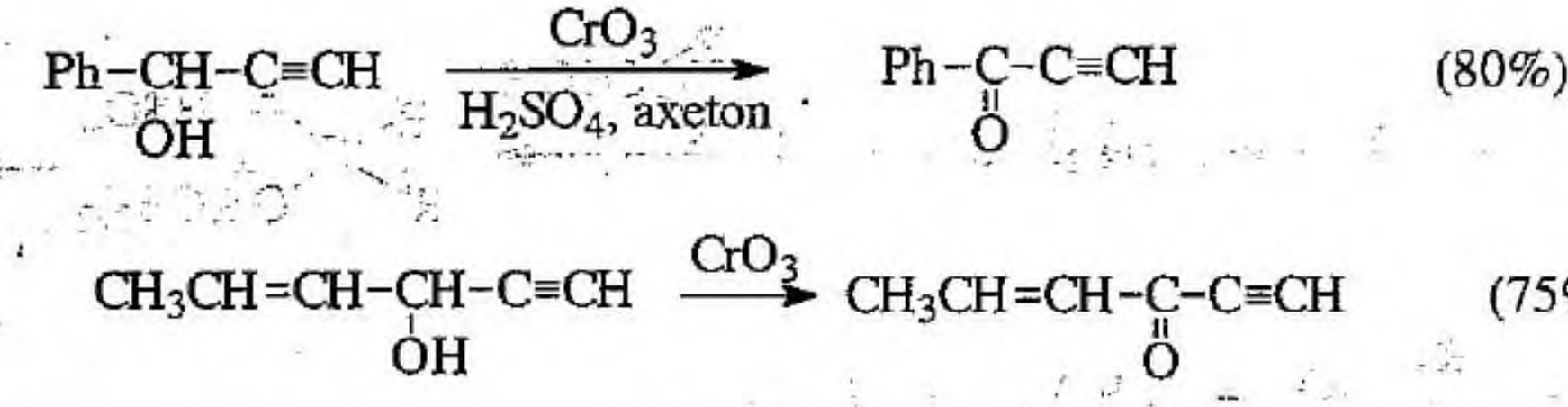
hay: $3R_2CHOH + 2H_2CrO_4 \longrightarrow 3R_2CO + 2Cr(OH)_3 + 2H_2O$

hay: $3R_2CHOH + 2CrO_3 + 6H^+ \longrightarrow 3R_2CO + 2Cr^{3+} + 6H_2O.$

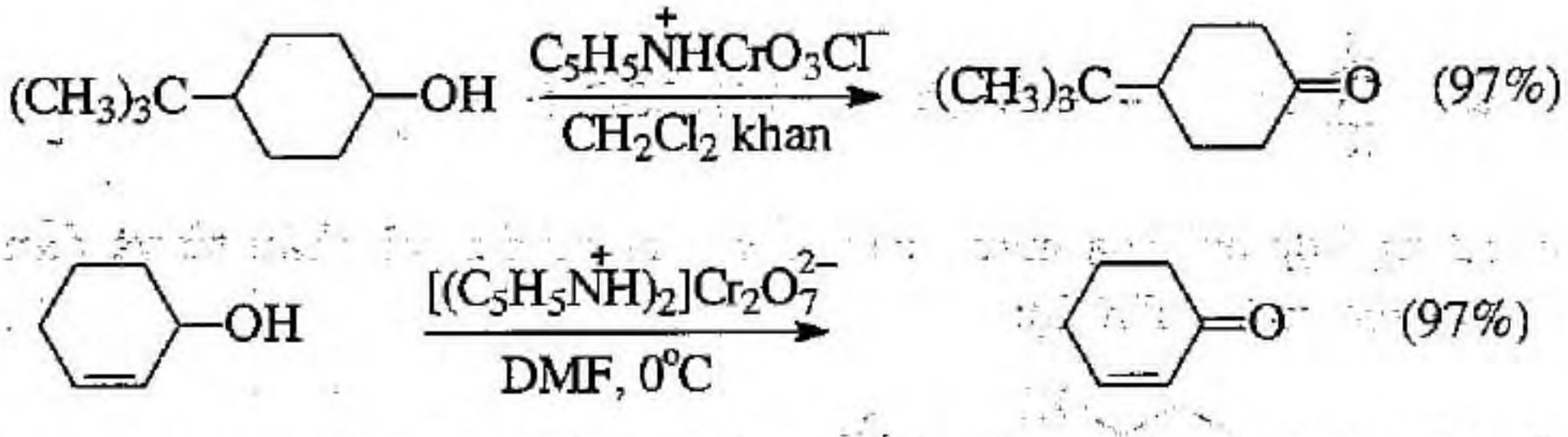
Phản ứng có thể được tiến hành trong dung dịch của axit sunfuric hay axit axetic. Thí dụ:



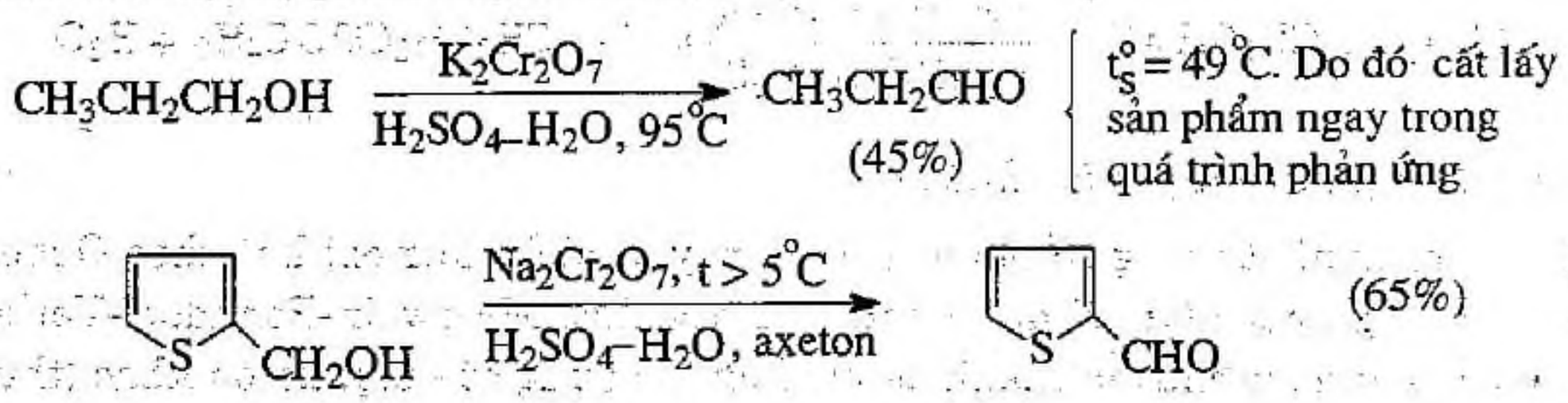
Trong quá tình oxi hoá nhóm ancol nếu muốn bảo vệ liên kết kép cacbon-cacbon thì thường sử dụng $Cr^{(VI)}$ ở dạng oxit trong môi trường-nước với một lượng axit sunfuric theo tỉ lượng nghiêm ngặt. Thí dụ:



Trong trường hợp nhóm ancol nhạy cảm với axit thì thường dùng dung môi piriđin [tức là tác nhân $Cr^{(VI)}$ trong piriđin như piriđiniclocromat $\left(C_5H_5\overset{+}{N}HCrO_3Cl^-\right)$ hay piriđinibicromat $\left(C_5H_5\overset{+}{N}H\right)_2Cr_2O_7^{2-}$ chẳng hạn]. Thí dụ:

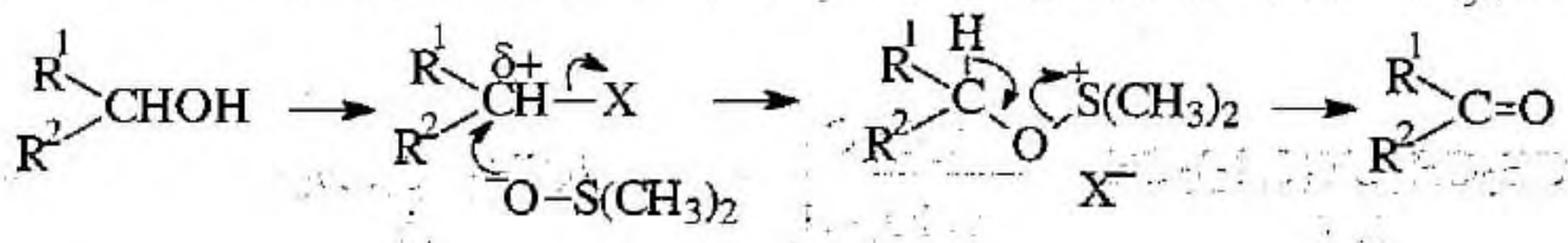


Khi oxi hoá ancol bậc một, nếu muốn dừng ở sản phẩm anđehit thì cần phải áp dụng các biện pháp kĩ thuật thích hợp: Sử dụng $Cr^{(VI)}$ làm tác nhân oxi hoá, tính toán tỉ lệ thích hợp giữa ancol được oxi hoá và tác nhân oxi hoá, tách ngay lấy sản phẩm anđehit ra khỏi hỗn hợp phản ứng nếu nó có nhiệt độ sôi thấp, khống chế nghiêm ngặt thời gian và nhiệt độ phản ứng,... Thí dụ:



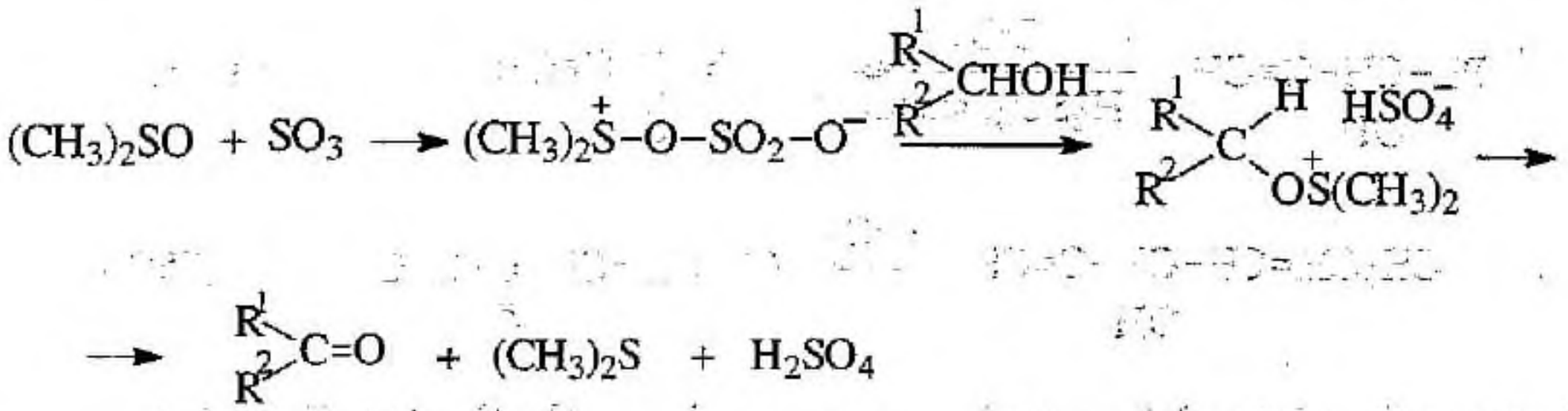
http://issuu.com/daykemquynhon

Ngoài ra, cũng có thể sử dụng đimetylsunfoxit trong piriđin hoặc sunfotrioxit-piriđin trong anhiđrit axetic làm tác nhân oxi hoá (trường hợp này thường phải chuyển ancol qua dẫn xuất halogen).

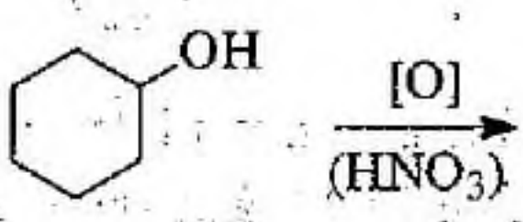


Thí dụ:

$$CH_3(CH_2)_7OH \longrightarrow CH_3(CH_2)_7I \xrightarrow[100^\circ C]{DMSO,\ NaHSO_3} CH_3(CH_2)_6CHO \quad (74\%)$$



Trong trường hợp oxi hoá mạnh có thể xảy ra sự đứt vỡ phân tử và dẫn tới sự tạo thành các axit cacboxylic. Thí dụ:



Ngoài ra, trong một số trường hợp khi oxi hoá ancol bậc một có thể nhận được este tương ứng. Thí dụ:

$$2\ CH_3CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[\text{hay } KMnO_4/H_2SO_4]{Na_2Cr_2O_7/H_2SO_4} CH_3CH_2CH_2COOC_4H_9 + H_2O$$

b) Phương pháp chuyển ion hiđrua

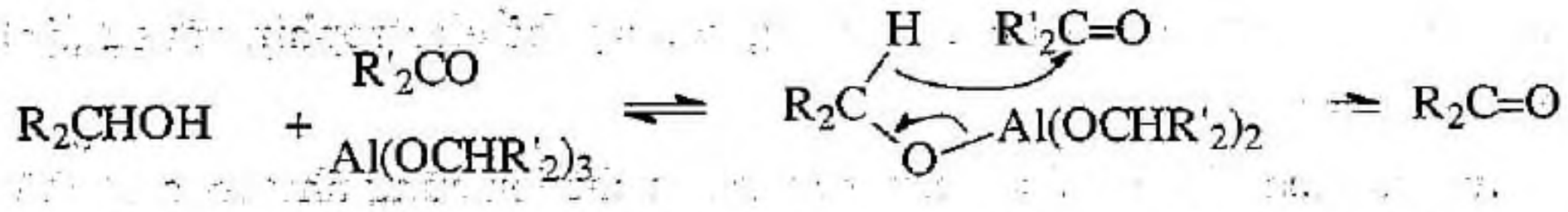
Quan trọng nhất trong số phương pháp này là phản ứng oxi hoá theo Oppenauer, tức là phản ứng ngược lại với quá trình khử hoá theo Meerwein-Ponndorf-Verley. Khi đó ancol bậc hai được chuyển thành xeton dưới tác dụng của một xeton khác (thường là axeton hay xiclohexanon) và nhôm ancolat (thường là isopropylat hay tert-butylat).

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

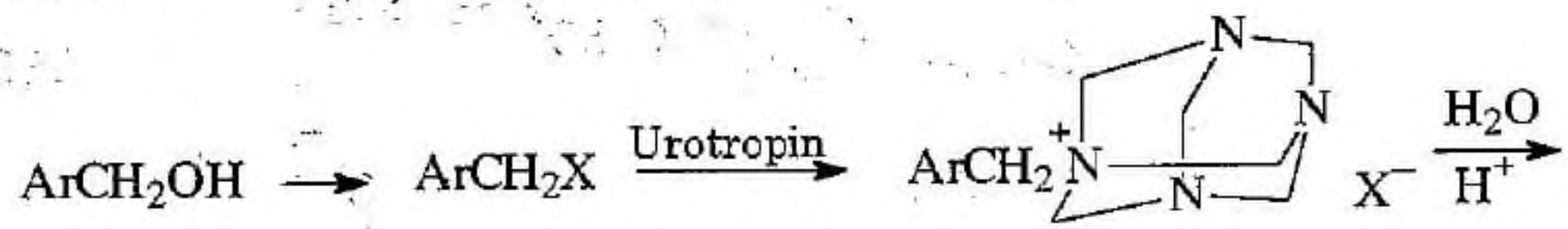
$$R_2CHOH + R'_2CO \overset{Al[OCH(CH_3)_2]_3}{\rightleftharpoons} R_2CO + R'_2CHOH$$

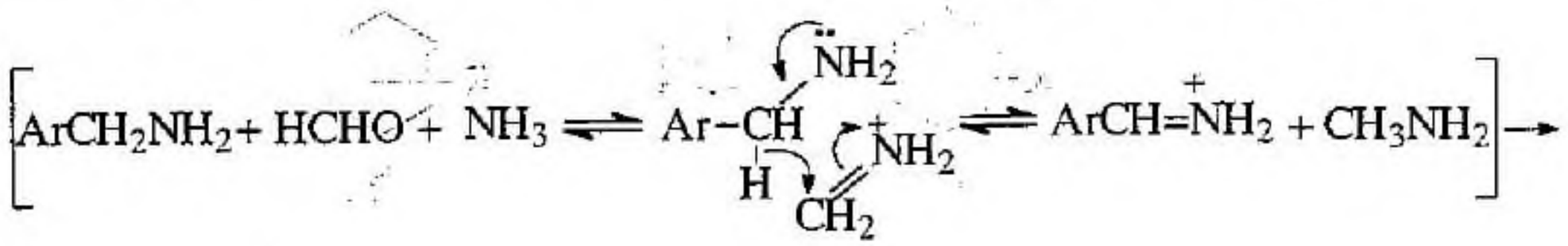
Phản ứng xảy ra theo cơ chế chuyển ion hiđrua:

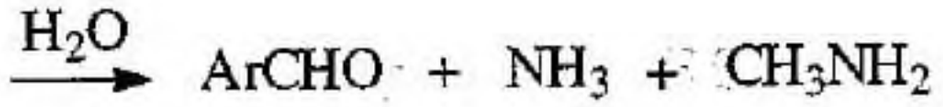


Trong phản ứng này thường phải dùng dư chất nhận ion hiđrua (R'_2CO).

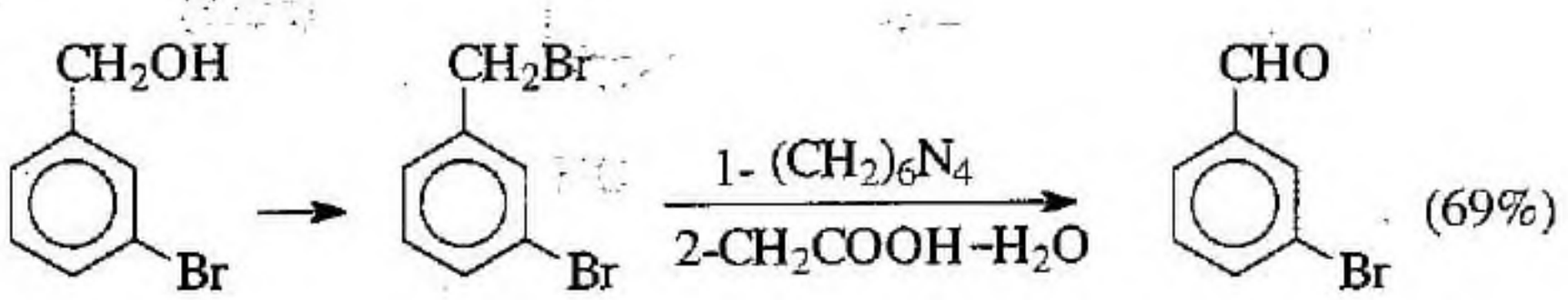
Quá trình thứ hai với sự chuyển ion hiđrua là phản ứng Sommelet. Bản chất phản ứng này là chuyển ancol qua dẫn xuất halogen rồi tiếp theo cho tác dụng với hexametylentetramin (tức là urotropin).







Thí dụ:



Trong quá trình này nếu dùng dư urotropin thì cân bằng sẽ chuyển dịch về phía tạo thành anđehit.

c) Phương pháp khác:

Chủ yếu ở đây là quá trình đehiđro hoá xúc tác ancol thành hợp chất cacbonyl.

$$RCH_2OH \rightleftharpoons RCHO + H_2$$

$$RCHOHR' \rightleftharpoons RCOR' + H_2$$

Đây là quá trình thu nhiệt, thường thực hiện ở nhiệt độ 500–600°C. Xúc tác thường dùng là đồng, bạc, đồng cromat,... nhưng tốt nhất là "đồng tím" (thu được bằng cách khử chậm oxit đồng bởi hiđro ở 180°C). Với xúc tác này phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ thấp hơn (250 – 300°C) và cho hiệu suất cao.

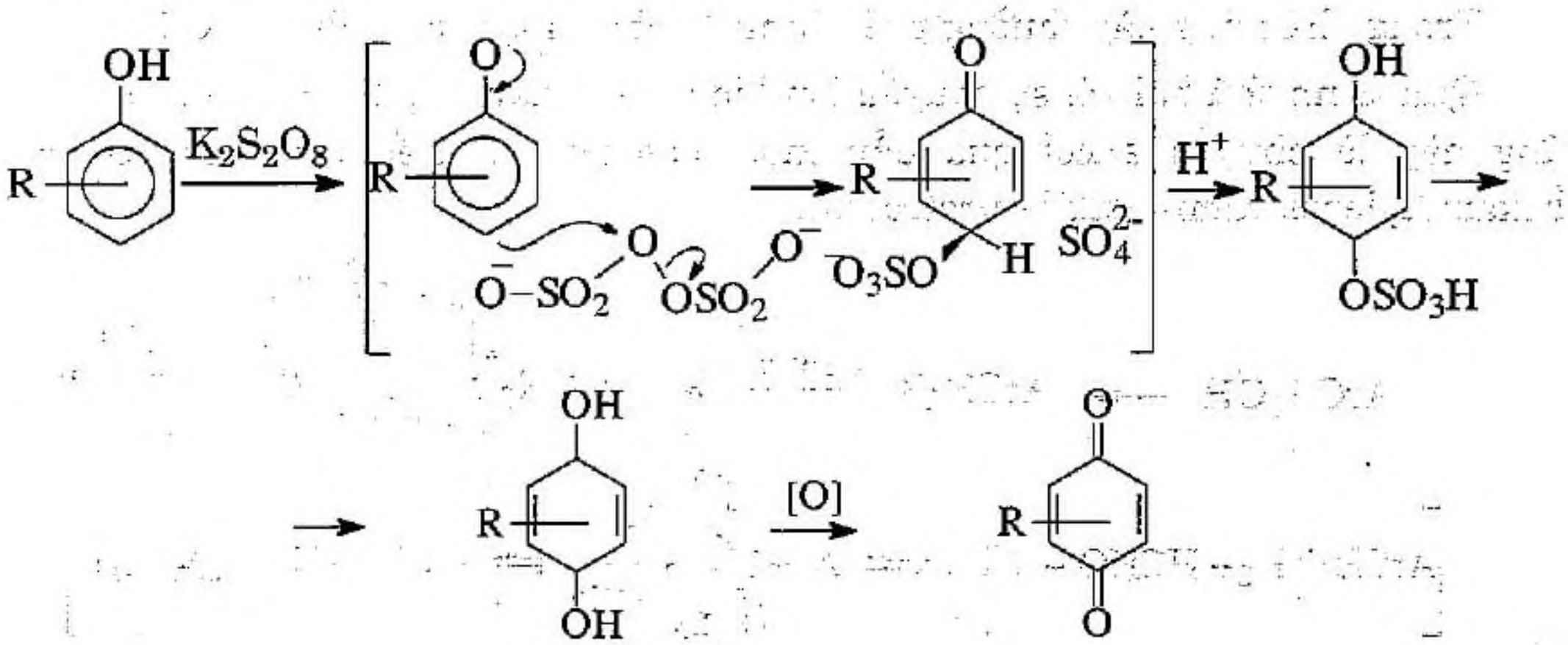
Phương pháp này thường được thực hiện tốt với ancol mạch ngắn (từ C_1 đến C_4). Nó có giá trị trong công nghiệp, nhưng ít có ý nghĩa trong tổng hợp hữu cơ.

http://issuu.com/daykemquynhon

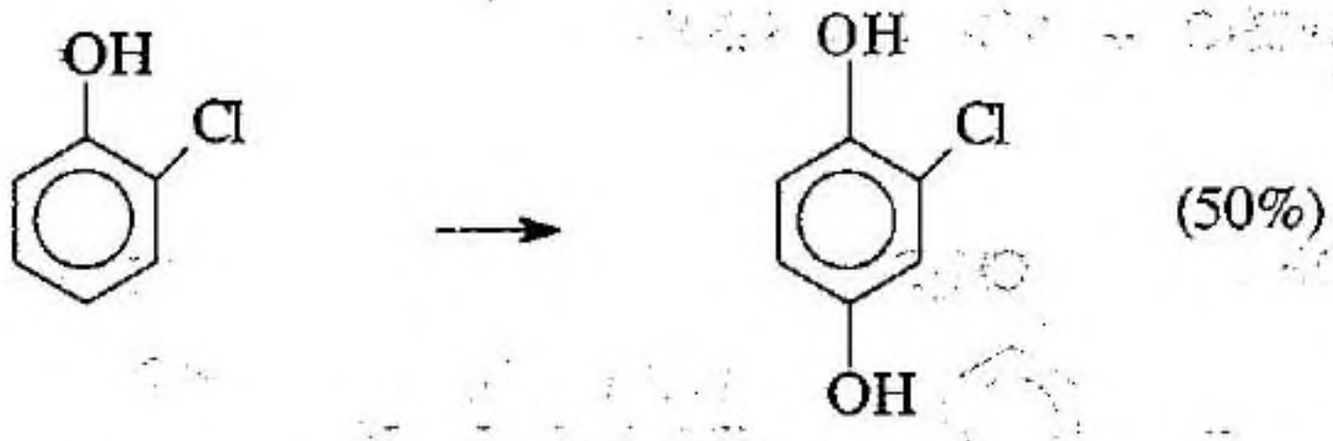
6.3.2. Oxi hoá nhóm chức phenol

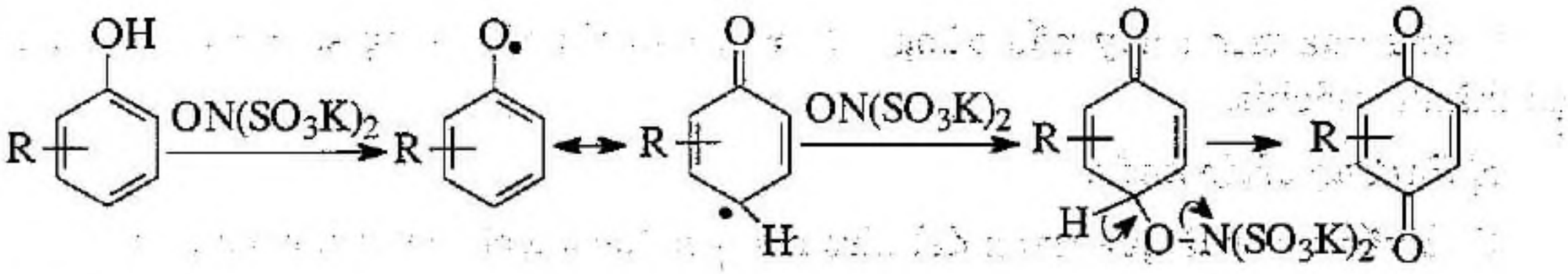
Ở các phenol, do có hiệu ứng liên hợp giữa cặp electron tự do trên nguyên tử oxi với hệ electron π của vòng thơm nên chúng có hai đặc tính: Để tách hiđro ở nhóm OH phenol (độ axit cao hơn ancol) và làm dễ dàng hơn sự thế electrophin với sự định hướng ortho và para.

Quá trình oxi hoá phenol có thể xảy ra theo cơ chế ion cũng như theo cơ chế gốc.

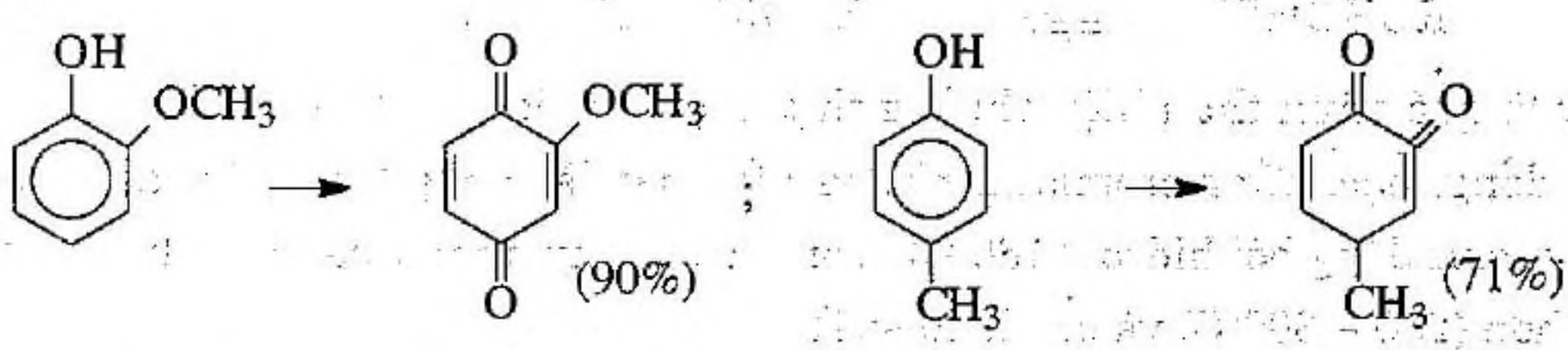


Thí dụ:





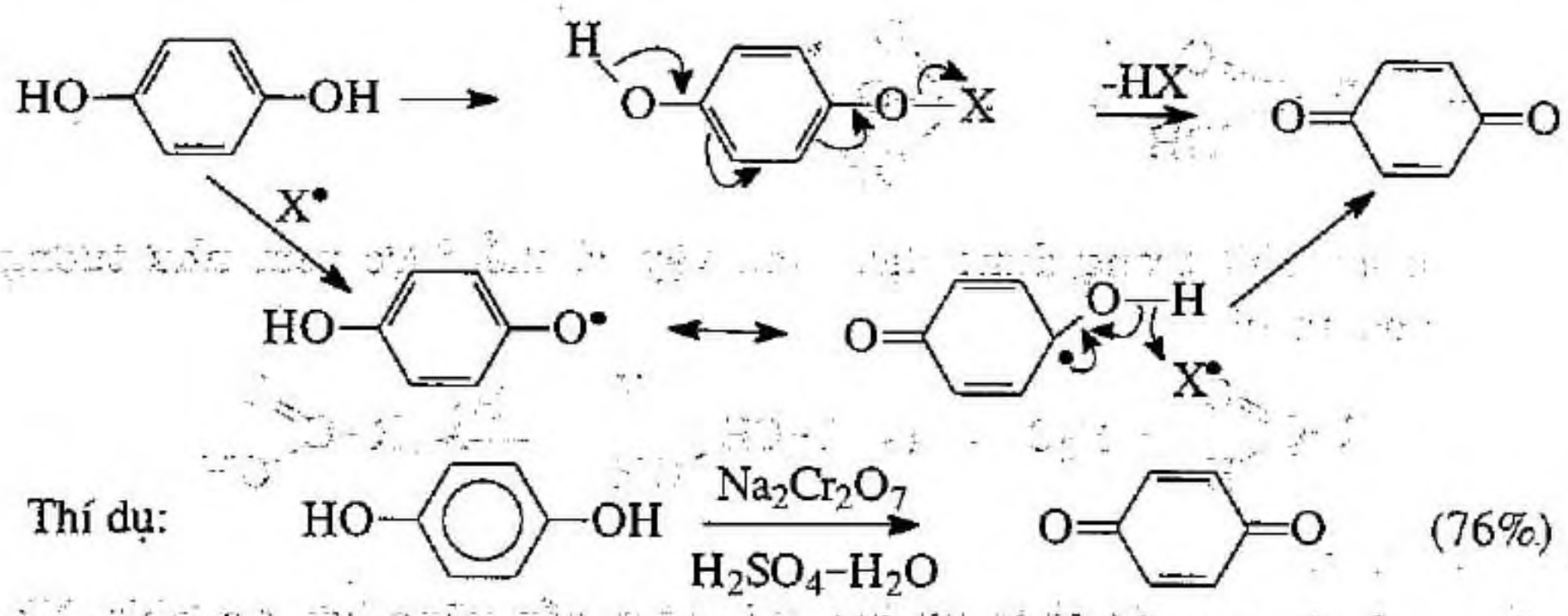
Thí dụ:



Sự oxi hoá o- và p-đihiđroxibenzen thành quinon cũng được thực hiện dễ dàng bằng phương pháp thế, tách hoặc phản ứng gốc:

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com



6.3.3. Oxi hoá anđehit và xeton

a)-Oxi hoá đến axit cacboxylic:

* Đối với anđehit:

Các anđehit rất dễ được oxi hoá đến axit cacboxylic bằng axit cromic, $KMnO_4$, oxi phân tử và ngay cả bởi tác nhân oxi hoá nhẹ như oxit bạc trong amoniac chẳng hạn (phản ứng tráng bạc). Thí dụ:

$$2\,CH_3CH_2CHO \longrightarrow CH_3CH_2CH{=}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{-}CHO \xrightarrow[NH_4OH]{Ag_2O} CH_3CH_2CH{=}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{-}COOH \quad (62\%)$$

Với oxi không khí phản ứng xảy ra qua nhiều giai đoạn, trong đó có sự tạo thành trung gian peaxit: ở đây phản ứng xảy ra theo cơ chế gốc. Thí dụ:

$$CH_3CHO + O_2 \longrightarrow CH_3COOOH$$

$$CH_3COOOH + CH_3CHO \longrightarrow (CH_3CO)_2O + H_2O$$

$$(CH_3CO)_2O + H_2O \longrightarrow 2CH_3COOH.$$

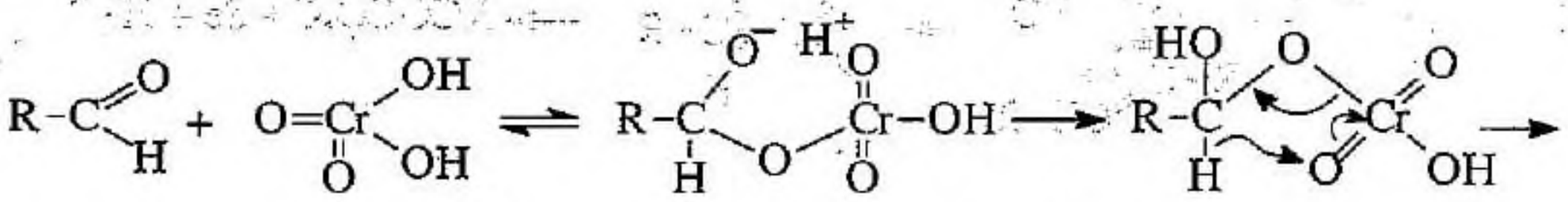
Cơ chế phản ứng như sau:

$$RCHO + O_2 \longrightarrow R{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{\underset{\bullet}{C}}} + HO{-}O\bullet \qquad \text{(Khơi mào)}$$

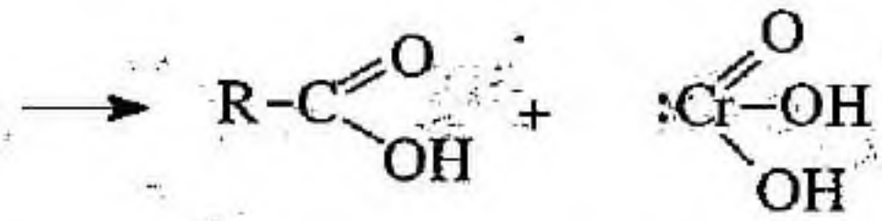
$$R{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{\underset{\bullet}{C}}} + O_2 \longrightarrow R{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}OH + R{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{\underset{\bullet}{C}}} \qquad \text{(Phát triển)}$$

Xúc tác trong quá trình này thường là muối mangan hoặc hỗn hợp muối mangan với muối coban.

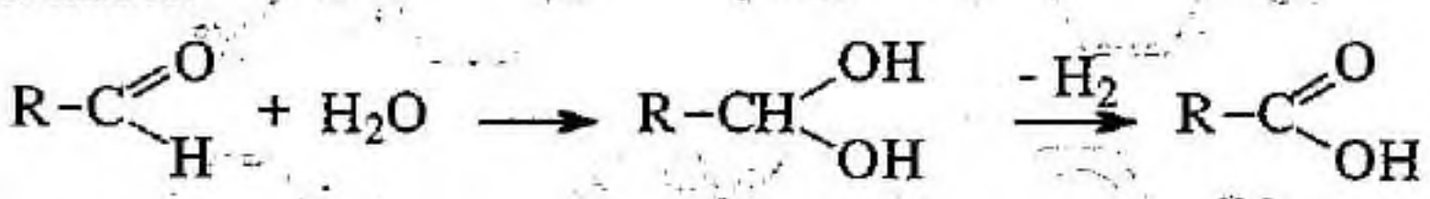
Các anđehit cũng có thể được oxi hoá bằng các tác nhân khác như H_2CrO_4, $KMnO_4$, HNO_3,... Thí dụ:



http://issuu.com/daykemquynhon

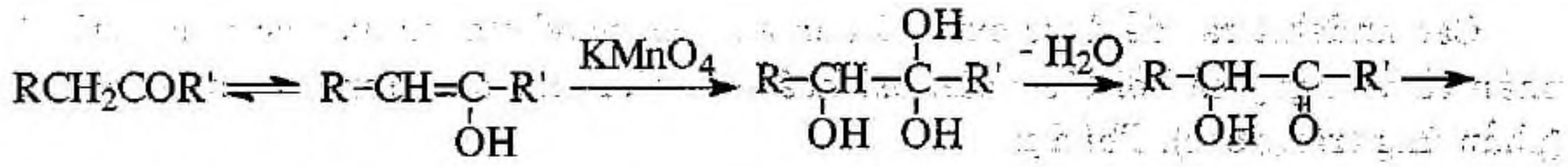


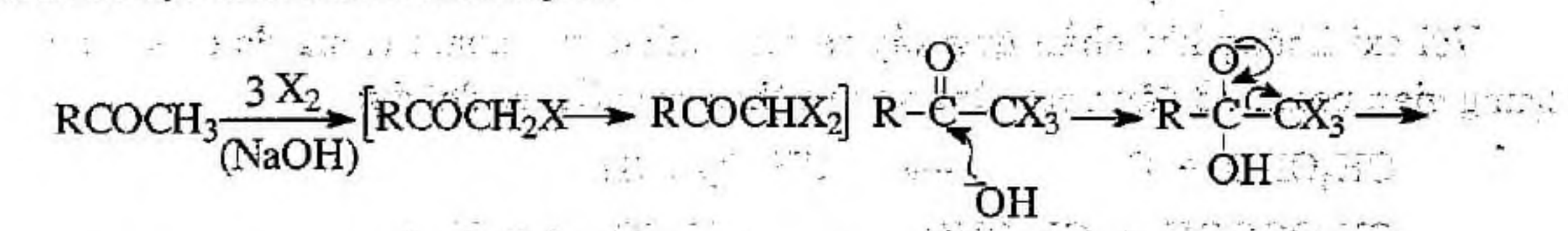
Sự oxi hoá anđehit trong dung dịch như vậy có thể được xem như tương tự quá trình đehiđro hoá ancol.



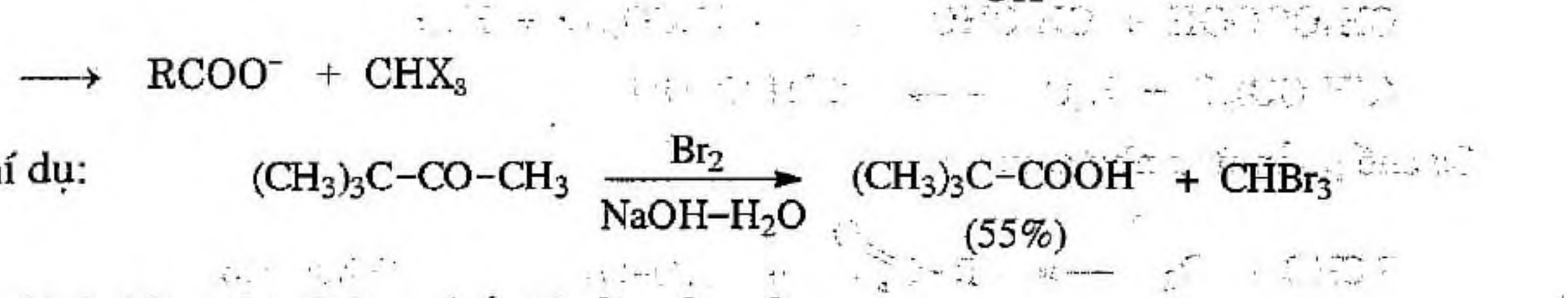
* Đối với xeton:

Đối với tác dụng của các chất oxi hoá thì xeton bền vững hơn anđehit. Nhưng nếu oxi hoá mạnh thì các xeton thường bị đứt vỡ liên kết C–C để tạo thành hỗn hợp các axit cacboxylic có phân tử nhỏ hơn phân tử xeton ban đầu. Ở đây với tính chất hợp chất trung gian các enol (hay enolat) tham gia vào phản ứng (qua cả giai đoạn tạo thành điol và đion).





Các metylxeton có thể được oxi hoá nhẹ nhàng trong điều kiện của phản ứng halofom để tạo thành axit cacboxylic.

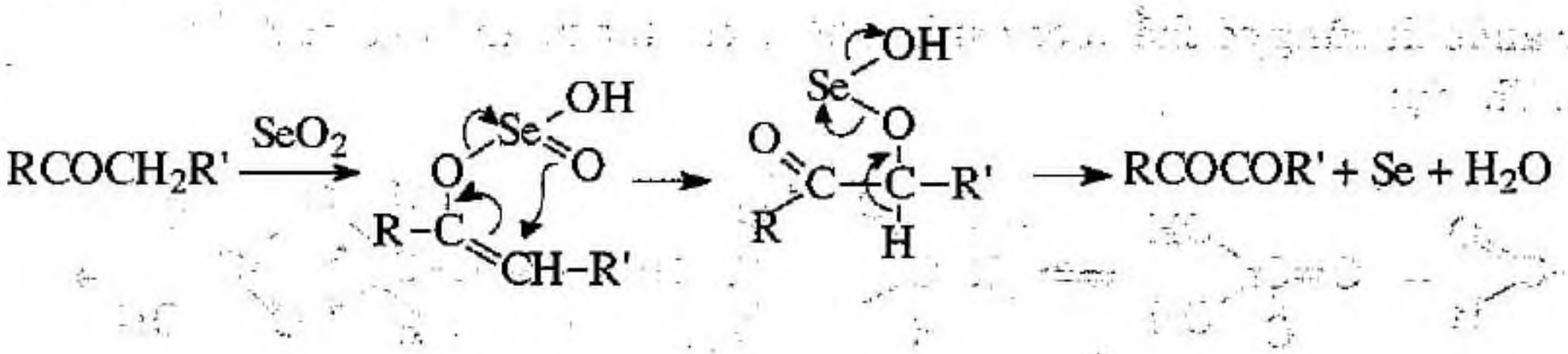


Thí dụ: $(CH_3)_3C–CO–CH_3 \xrightarrow[NaOH–H_2O]{Br_2} (CH_3)_3C–COOH + CHBr_3$ (55%)

b) Oxi hoá thành hợp chất 1,2-đicacbonyl:

Phản ứng oxi hóa loại này xảy ra trên nhóm metylen hoạt động và chuyển nhóm này thành nhóm cacbonyl. Quá trình được thực hiện bởi một trong ba cách sau đây, mà trong đó, enolat thường là hợp chất trung gian.

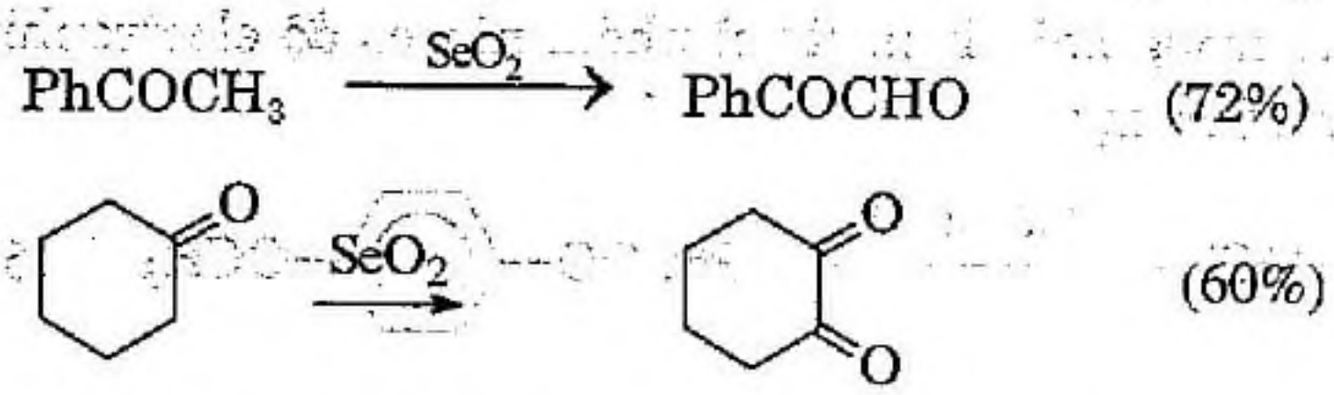
* Oxi hoá bởi SeO_2:



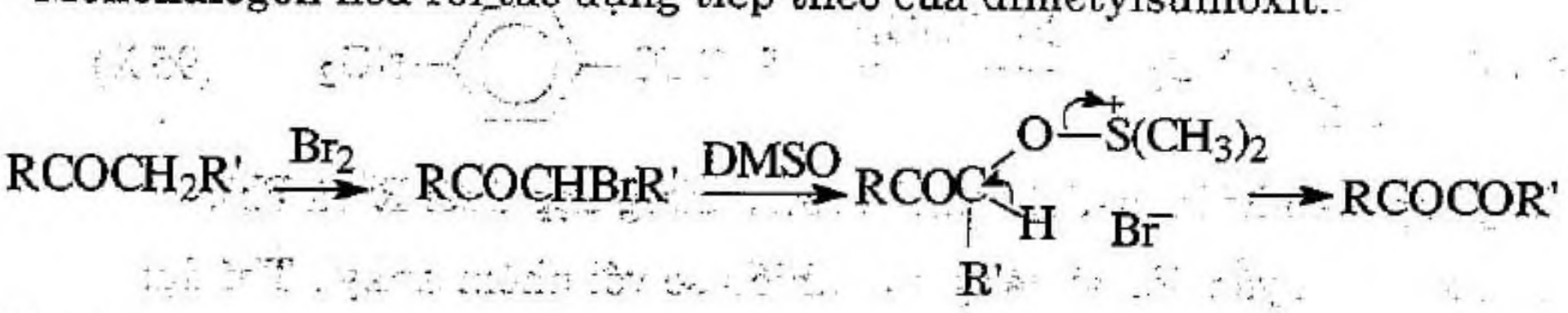
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

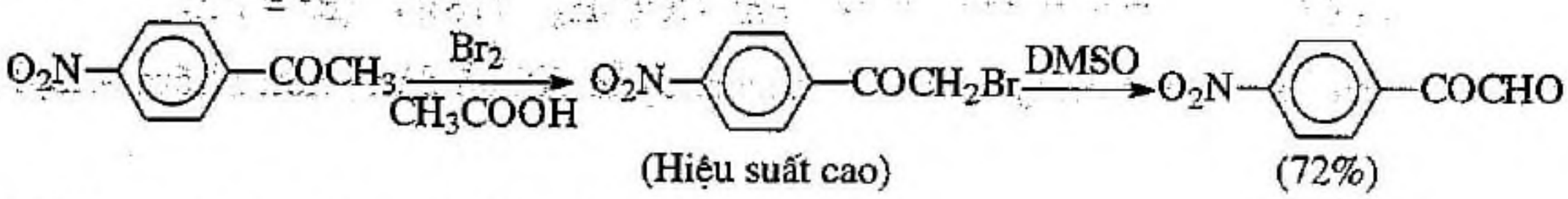
Thí dụ:



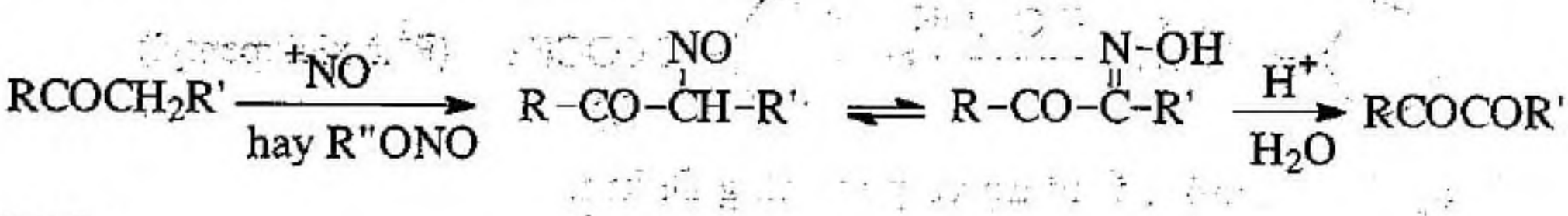
* Monohalogen hoá rồi tác dụng tiếp theo của đimetylsunfoxit:



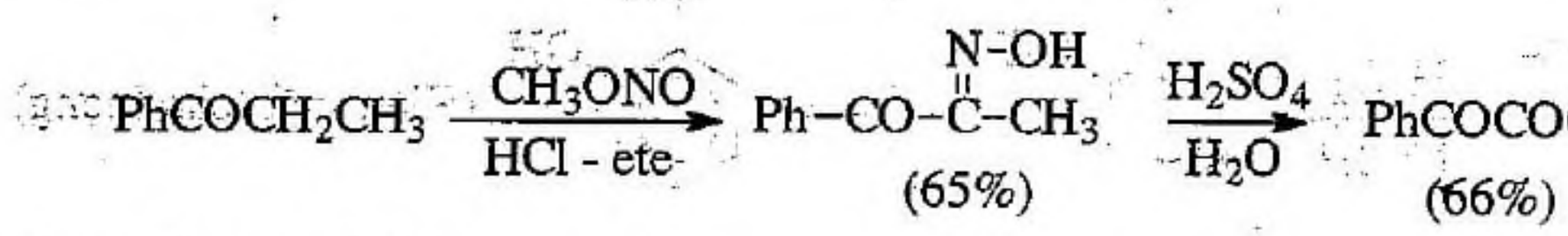
Thí dụ:



* Nitrozo hoá rồi thuỷ phân tiếp theo:



Thí dụ:

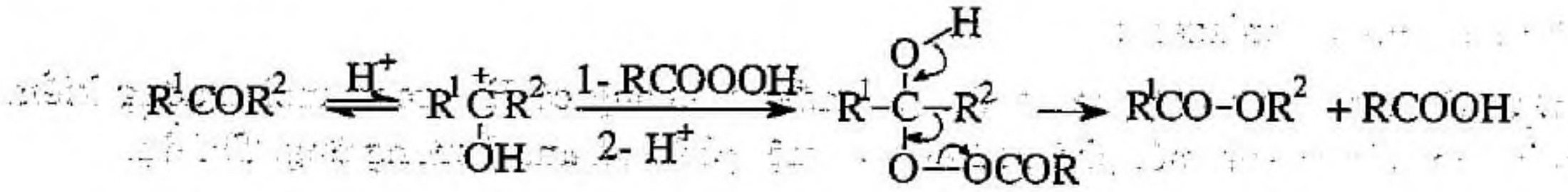


Hiệu suất chung: 43%

c) Oxi hoá đến este: Phản ứng Baeyer-Villiger-Đakin:

– Phản ứng Baeyer-Villiger:

Phản ứng oxi hoá theo Baeyer-Villiger bao gồm sự tương tác của xeton với hiđropeoxit hay peaxit với sự tạo thành este:

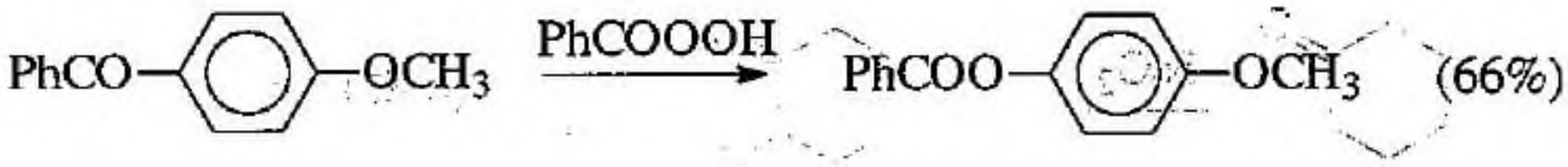


– Phản ứng Đakin:

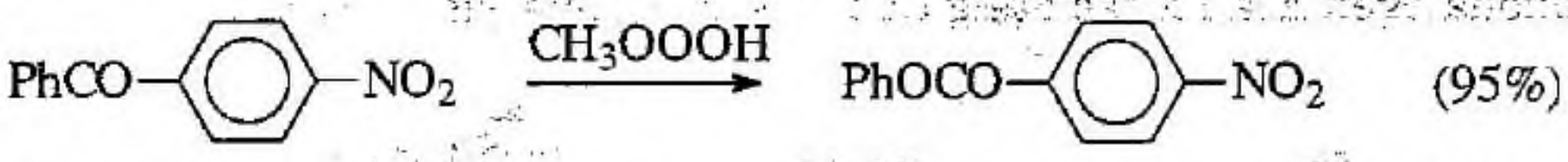
Phản ứng Đakin tương tự phản ứng trên nhưng có ứng dụng hạn chế hơn.

http://issuu.com/daykemquynhon

Cần nhấn mạnh rằng trong phản ứng Baeyer-Villiger, cũng như trong các chuyển vị phân tử tương tự khác, trong hai nhóm R thì nhóm nào có độ electrophin lớn hơn sẽ chuyển dời (R^2 chẳng hạn). Thí dụ:

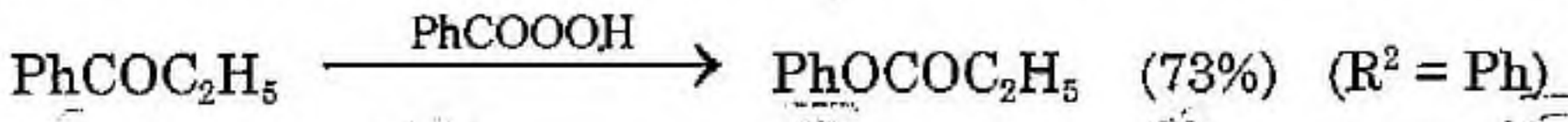


Trong khi đó:



(Ở trường hợp trên R^2 là p-$CH_3OC_6H_4$; còn trường hợp dưới R^2 là Ph).

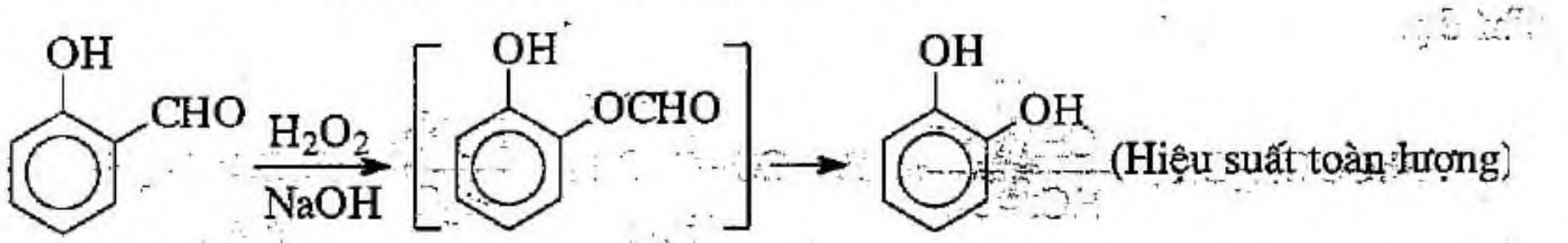
Các nhóm aryl chuyển dời dễ dàng hơn nhiều so với nhóm ankyl. Thí dụ:



Trong số các ankyl thì ankyl bậc hai được chuyển dời dễ dàng hơn nhóm ankyl bậc một.

Thí dụ:

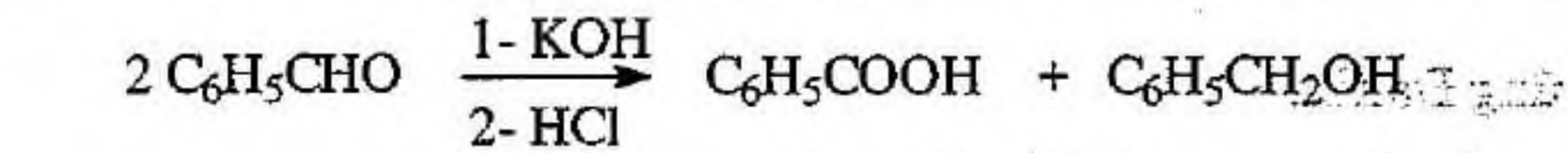
Dưới đây dẫn ra một số thí dụ về phản ứng Đakin:



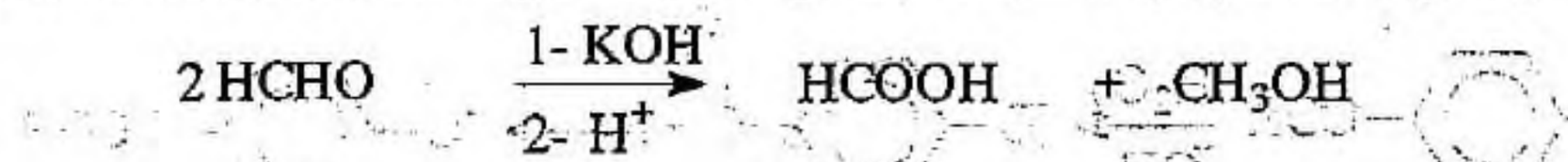
d) Phản ứng tự oxi hoá khử:

* Phản ứng Cannizzaro:

Đây là phản ứng giữa hai phân tử anđehit không có H_α trong môi trường kiềm mạnh để chuyển thành một phân tử axit và một phân tử ancol tương ứng. Thí dụ:



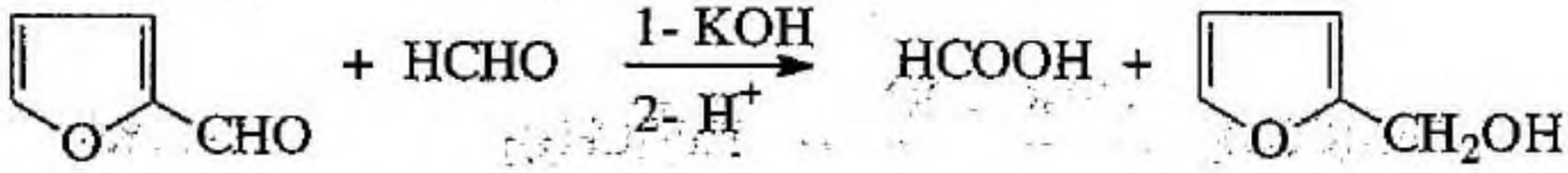
Đối với các anđehit béo không có H_α cũng thực hiện được phản ứng này.



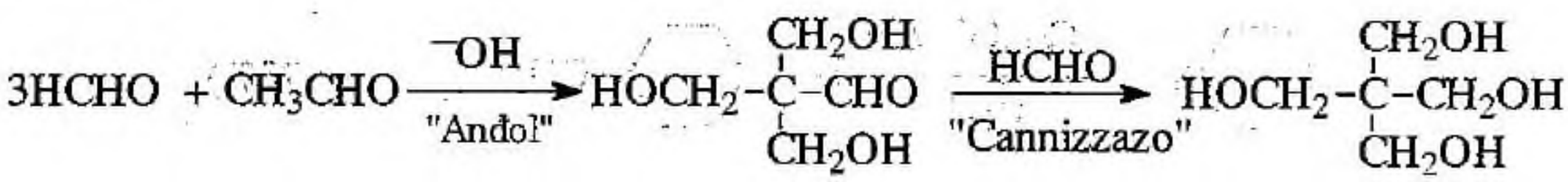
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

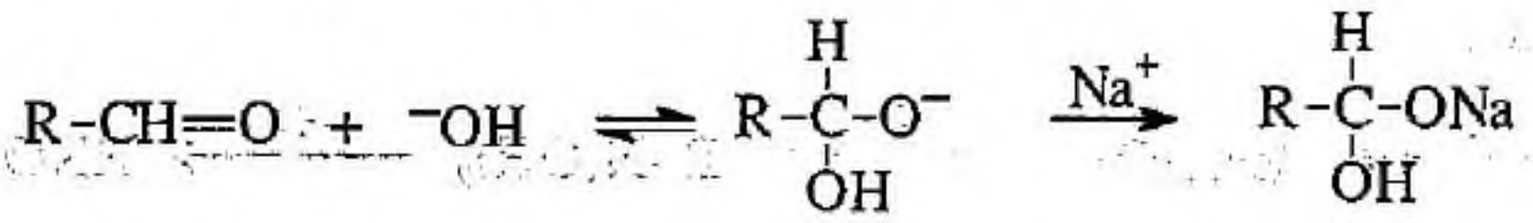
Phản ứng cũng xảy ra khi thực hiện với hai anđehit không có H_α (trường hợp này phân tử anđehit nhỏ hơn luôn bị oxi hoá thành axit). Thí dụ;

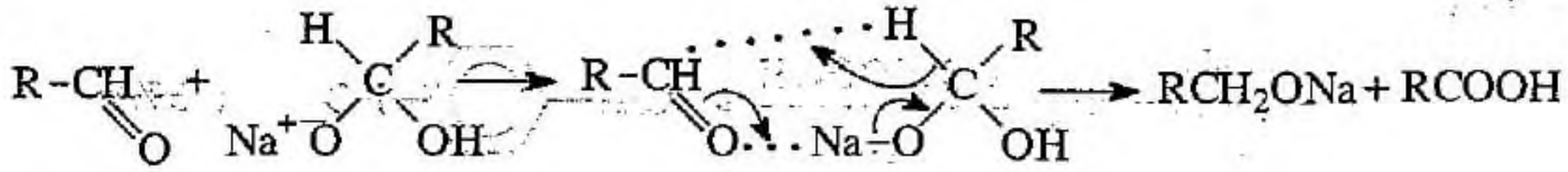


Riêng trong trường hợp axetanđehit phản ứng với fomanđehit cũng trong môi trường kiềm thì quá trình thực chất trải qua hai giai đoạn: Cộng hợp andol và phản ứng Cannizzaro:



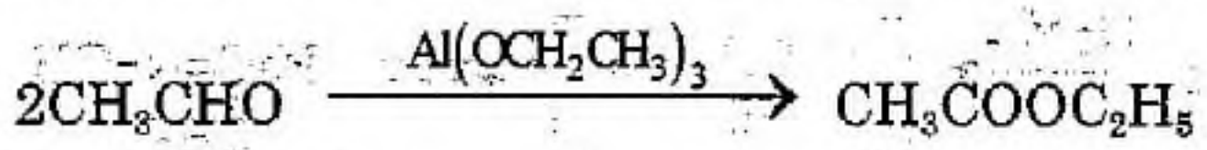
Về mặt cơ chế đây cũng là phản ứng chuyển ion hiđrua:





* Phản ứng Tisenco:

Đây là phản ứng giữa hai phân tử anđehit béo có H_α trong môi trường kiềm yếu (thường là ancolat nhôm) để cho một phân tử este và phân tử nước. Thí dụ:

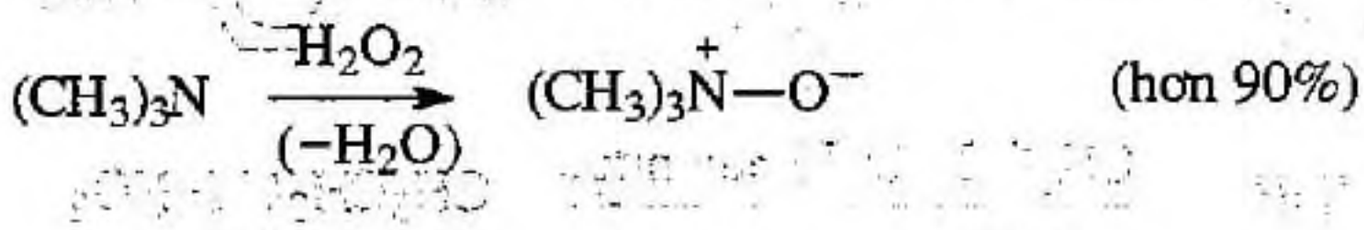


Về bản chất, đây cũng là phản ứng tự oxi hoá-khử vì nó tạo thành trung gian một phân tử axit axetic và một phân tử ancol etylic rồi tiếp theo là sự este hoá của hai hợp chất này.

6.3.4. Oxi hoá các nhóm chức chứa nitơ

a) Oxi hoá tạo liên kết N–O

Các amin bậc ba và các dị vòng chứa nitơ loại piriđin được xem như các phần tử nitơ nucleophin khi tương tác với các chất cung cấp oxi electrophin, như các peaxit chẳng hạn, sẽ dẫn tới sự tạo thành các chất loại N-oxit. Thí dụ:



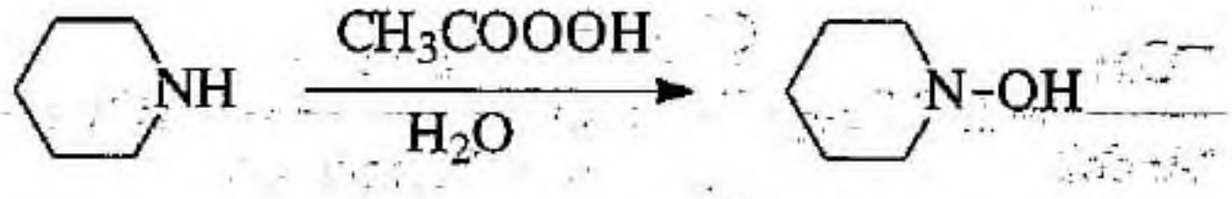
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

$$(C_2H_5)_2N-CH_2CH_2-N(C_2H_5)_2 \xrightarrow{H_2O_2} (C_2H_5)_2\overset{+}{N}(O^-)-CH_2CH_2-\overset{+}{N}(O^-)(C_2H_5)_2 \quad (92\%)$$

$$PhN(CH_3)_2 \xrightarrow{CH_3COOOH} PhN^+(O^-)(CH_3)_2 \quad (81\%)$$

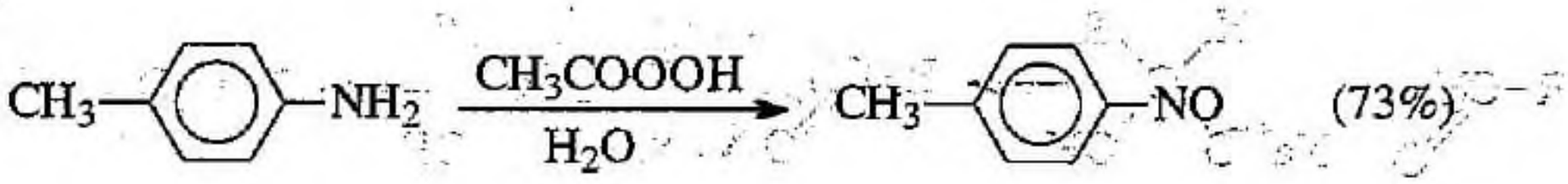
Trong điều kiện tương tự các amin bậc hai sau sự oxi hoá trên nguyên tử nitơ cần chuyển proton với sự tạo thành dẫn xuất của hiđroxylamin. Thí dụ:

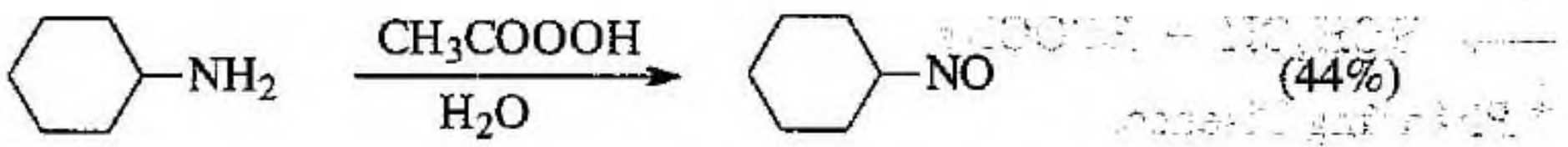


Các amin bậc một tham gia vào phản ứng phức tạp hơn, bởi vì trong trường hợp này dẫn xuất của hiđroxylamin được tạo ra lại có thể bị oxi hoá tiếp trên nitơ để thành dẫn xuất nitroso:

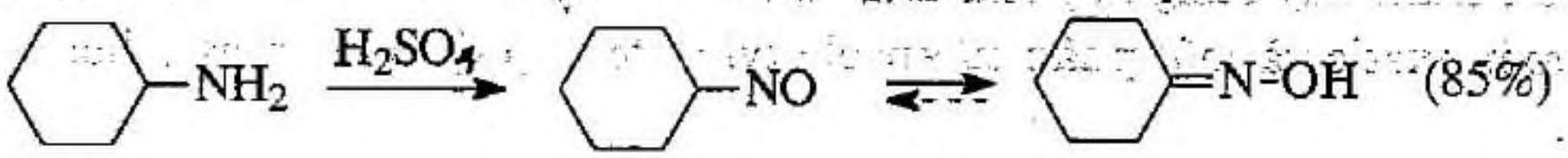
$$RNH_2 \xrightarrow{[O]} RNHOH \xrightarrow{[O]} R-N(OH)_2 \xrightarrow{-H_2O} RNO$$

Thí dụ:

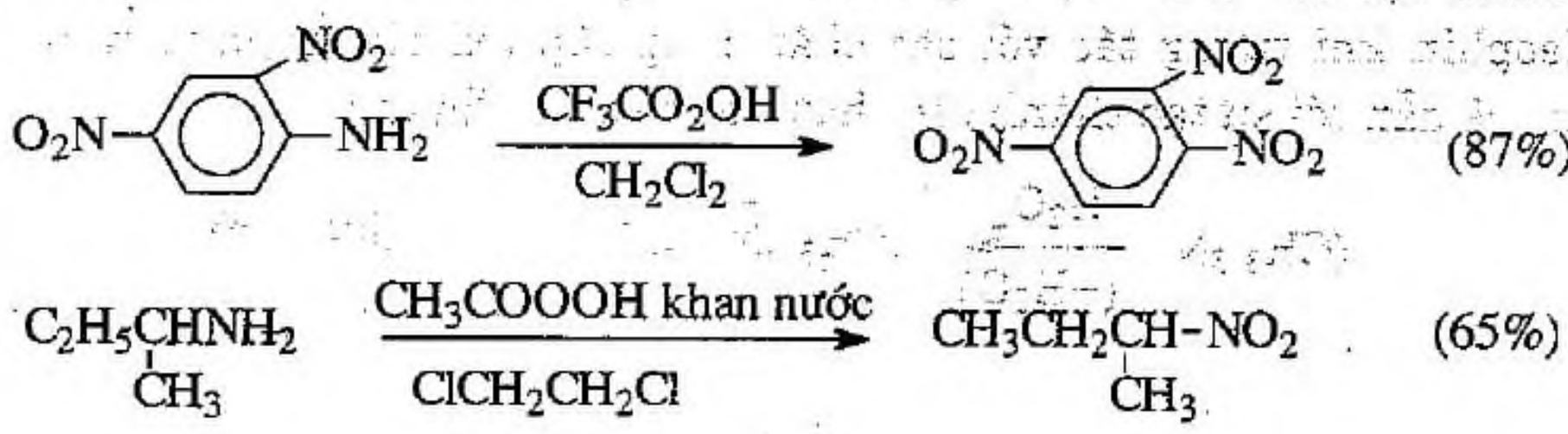




Nếu hợp chất nitroso có chứa H_α thì oxim sẽ là dạng tautome của nó.



Khi sử dụng axit petrifloaxetic hay axit peaxetic khan nước có thể đạt được sự N-oxi hoá hợp chất nitroso thành hợp chất nitro. Phản ứng này đặc biệt có ý nghĩa trong tổng hợp các nitroaren không bình thường. Thí dụ:

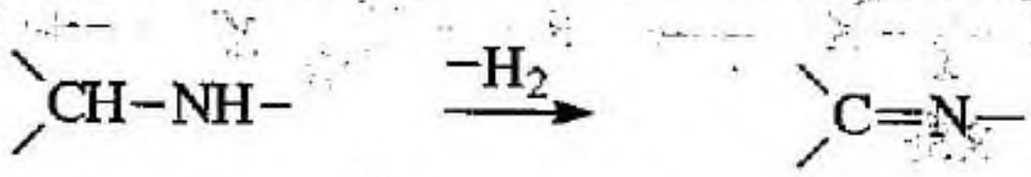


http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

b) Đehiđro hoá nhóm chức chứa nitơ

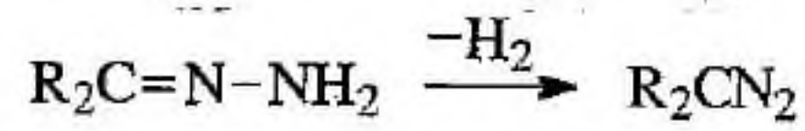
Tên gọi chung này để chỉ nhiều phản ứng khác nhau, trong đó sự đehiđro hoá cũng có thể được coi là trường hợp riêng của quá trình oxi hoá. Chẳng hạn quá trình



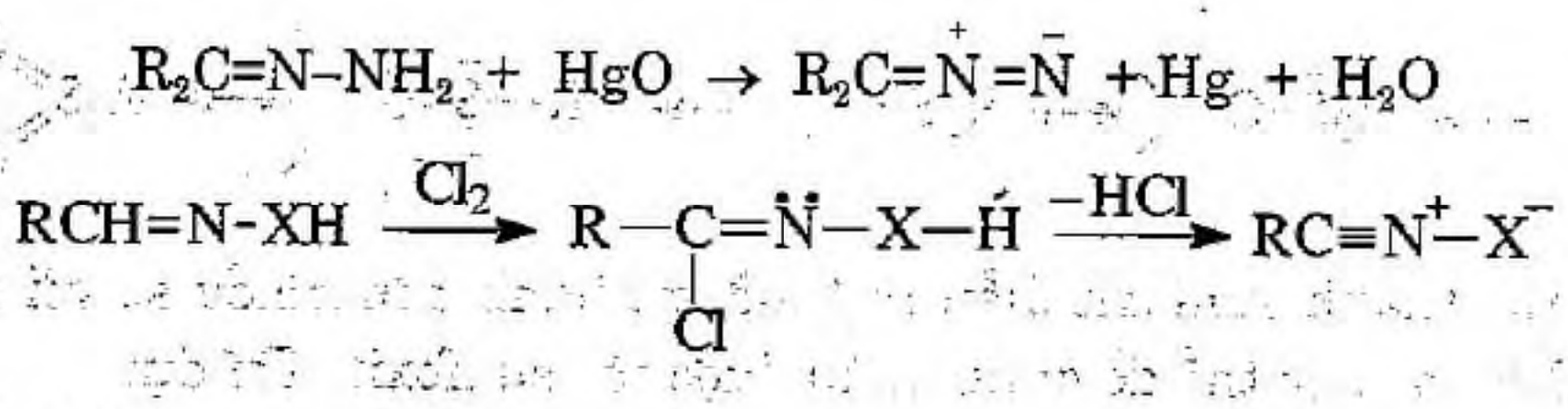
Quá trình này đặc biệt thuận tiện nếu nối đôi mới tạo thành giữa cacbon và nitơ nằm trong hệ liên hợp. Nhưng trường hợp này thường hiếm hơn so với sự đehiđro hoá hiđroxylamin thành nitroso đã được trình bày ở phần trên.

Ngoài ra, quá trình đehiđro hoá hiđrazin đến nitơ qua điimit trung gian, hoặc đehiđro hoá hiđrazin 1,2-hai lần thế đến hợp chất azo cũng có ý nghĩa trong tổng hợp hữu cơ:

Các hiđrazon loại $R_2C{=}N{-}NH_2$ cũng được oxi hoá (hay đehiđro hoá) đến điazoankan khi tác dụng với các tác nhân như oxit thuỷ ngân (II) chẳng hạn:



Sự kế tiếp của các phản ứng thế-tách ở các arylhiđrazon hay oxim cũng là quá trình đehiđro hoá chúng thành các phần tử 1,3-lưỡng cực, rất có ý nghĩa trong tổng hợp hữu cơ.

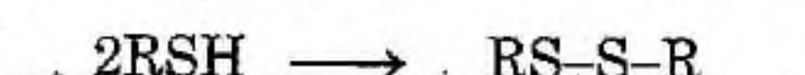


(Ở đây X=0 hay =NAr).

6.3.5. Oxi hoá nhóm chức chứa lưu huỳnh

a) Oxi hoá thiol

Khác với ancol, các thiol dễ dàng bị ghép đôi oxi hoá với sự tạo thành đisunfua:

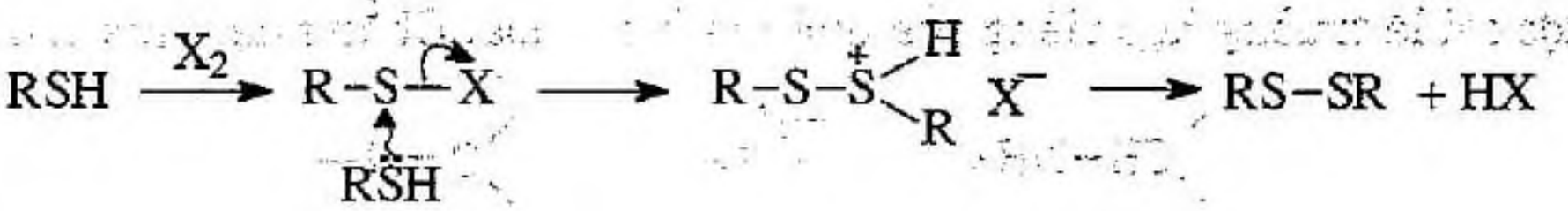


Quá trình oxi hoá có thể diễn ra một cách đơn giản trong không khí hay trong sự tác dụng của các chất oxi hoá như các halogen, hiđropeoxit, muối sắt (III),v.v... Phản ứng có thể xảy ra theo cơ chế gốc cũng như cơ chế electrophin-nucleophin.

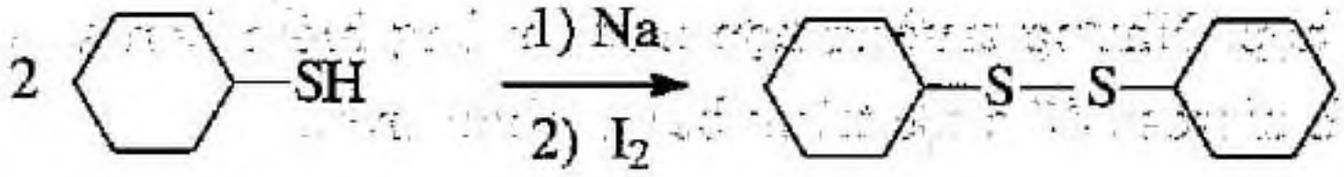
http://issuu.com/daykemquynhon

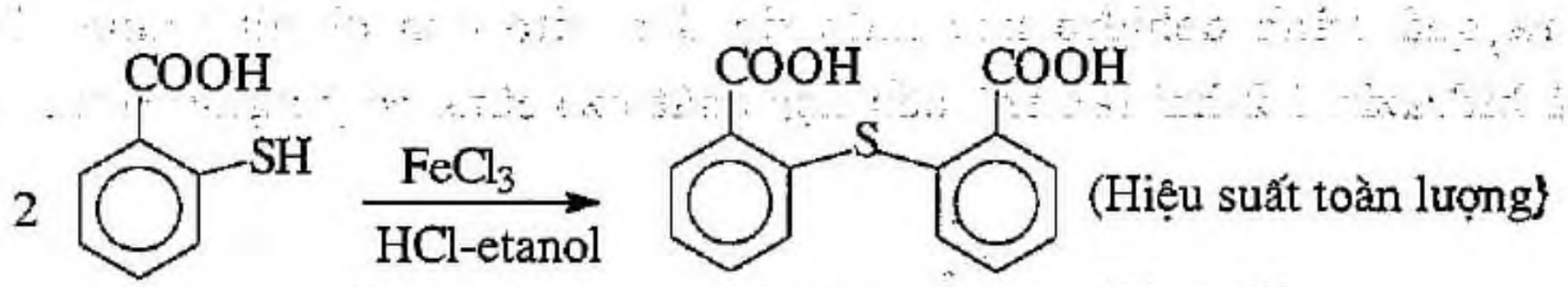
www.hoahocmoingay.com

$$RSH \xrightarrow[Fe^{3+}]{O_2} RS\cdot \quad ; \quad 2RS\cdot \longrightarrow RS{-}SR$$



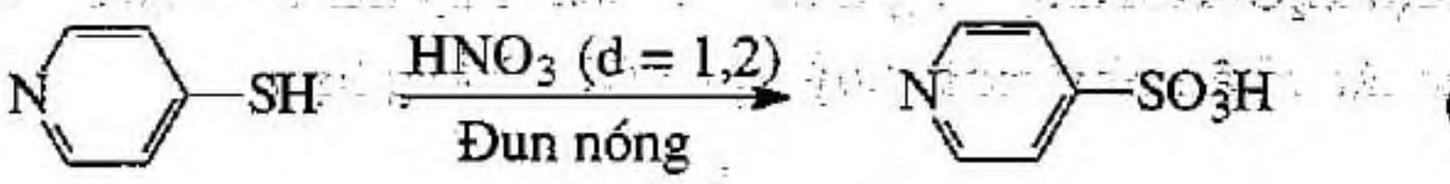
Dưới đây dẫn ra một vài thí dụ:





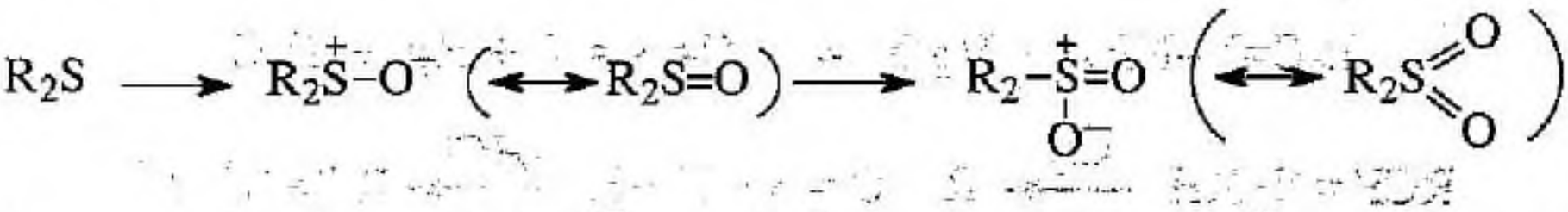
Các chất oxi hoá mạnh hơn có thể chuyển các thiol thành axit sunfonic. Thí dụ:

$$CH_3(CH_2)_{15}SH \xrightarrow[H_2O]{KMnO_4} CH_3(CH_2)_{15}SO_3H \qquad (36\%)$$

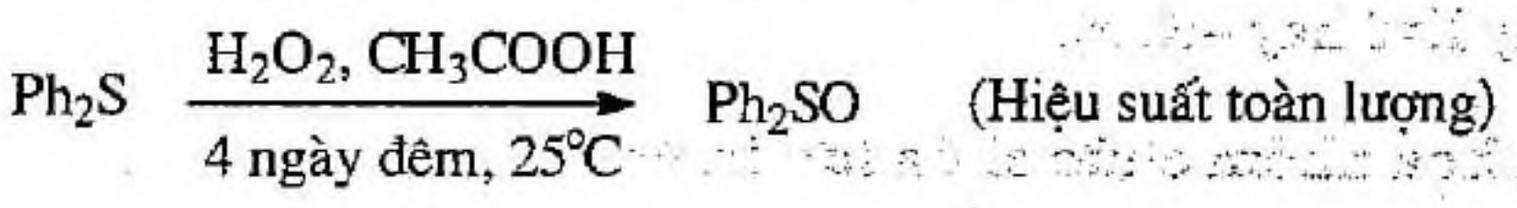


b) Oxi hoá các sunfua:

Các sunfua tương tác với các nguồn cung cấp oxi electrophin (như peaxit chẳng hạn) cũng giống như phản ứng tương tự ở các amin. Ở đây từ các sunfua được oxi hoá thành sunfoxit rồi tiếp theo thành sunfon.



Giai đoạn tạo thành sunfoxit diễn ra thường nhanh hơn nhiều so với giai đoạn tạo thành sunfon. Như vậy có thể dễ dàng nhận được các sunfoxit. Thí dụ:



Để điều chế sunfoxit cũng có thể sử dụng cả tác nhân oxi hoá khác khi khống chế cẩn thận điều kiện phản ứng sao cho sự oxi hoá tiếp tục không xảy ra. Thí dụ:

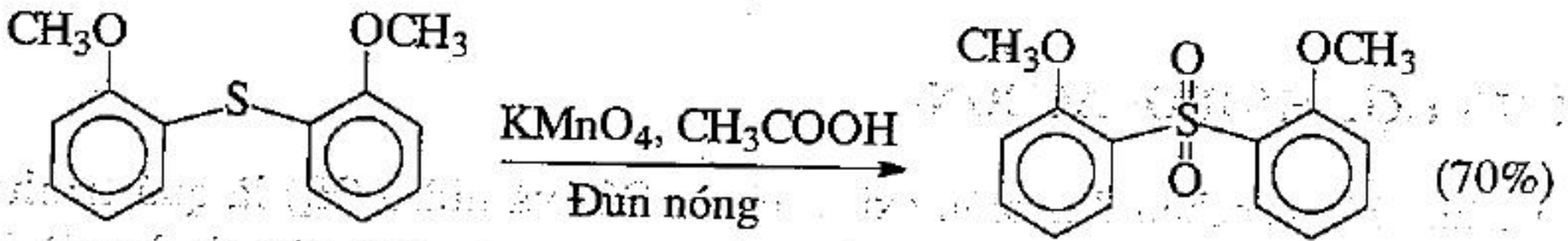
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

$$Ph_2CHSCH_3 \xrightarrow[CH_3COOH,\ 60\text{-}80^oC,\ 15']{CrO_3\ (dư 10\ \%),\ H_2O} Ph_2CH-\underset{\underset{O}{\|}}{S}PhCH_3 \quad (96\%)$$

Trong các điều kiện khắc nghiệt hơn phản ứng oxi hoá loại này trực tiếp dẫn tới sự tạo thành sunfon. Thí dụ:

$$[CH_3(CH_2)_{15}]_2S \xrightarrow[90^oC]{H_2O_2/CH_3COOH} [CH_3(CH_2)_{15}]_2SO_2 \quad (98\%)$$



http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Chương 7

TỔNG HỢP HỮU CƠ TỪ OXIT CACBON VÀ HIĐRO

7.1. TỔNG HỢP HIĐROCACBON

Tổng hợp hiđrocacbon dựa trên oxit cacbon (CO) và hiđrô (H_2) là quá trình xúc tác dị thể, diễn ra với sự toả nhiệt mạnh. Xúc tác trong quá trình này thường là kim loại nhóm VIII hoặc các hợp chất của chúng. Tuỳ thuộc vào xúc tác phản ứng có thể được thực hiện ở áp suất thường hay áp suất cao trong khoảng nhiệt độ từ 160 ÷ 325°C.

Sơ đồ tổng hợp có thể như sau:

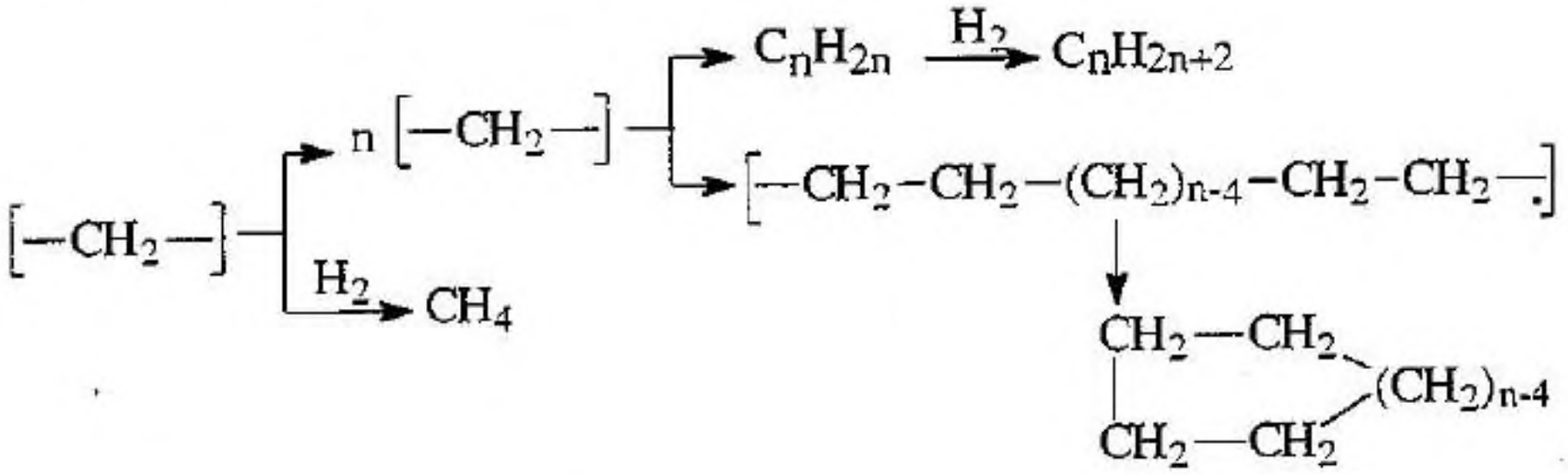
– Với xúc tác coban:

$$CO + 2H_2 \rightarrow [-CH_2-] + H_2O$$

– Với xúc tác sắt:

$$2CO + H_2 \rightarrow [-CH_2-] + CO_2$$

Sau đó tuỳ thuộc vào điều kiện phản ứng mà các gốc metylen kết hợp với nhau thành anken, ankan hoặc xicloankan.



Sơ đồ tổng hợp như trên được gọi là phản ứng Fischer- Trops. Sự tạo thành hiđrocacbon theo phản ứng này có thể tạo ra theo hai cách sau đây:

Cách A:

$$(2n + 1)H_2 + nCO \rightarrow C_nH_{2n+2} + nH_2O$$

$$2nH_2 + nCO \rightarrow C_nH_{2n} + nH_2O$$

Cách B:

$$(n + 1)H_2 + 2nCO \rightarrow C_nH_{2n+2} + nCO_2$$

$$nH_2 + 2nCO \rightarrow C_nH_{2n} + nCO_2$$

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

– Về cơ chế: Phản ứng lúc đầu tạo ra các gốc metylen rồi sau đó các gốc metylen kết hợp với nhau thành sản phẩm như đã giới thiệu ở trên. Các dữ liệu lí thuyết đã xác nhận điều này và bác bỏ các quan niệm cho rằng sự tạo thành hiđrocacbon qua hợp chất cacbonyl hay cacbua trung gian.

– Về mặt xúc tác: Xúc tác tỏ ra hoạt động nhất trong phản ứng này là các kim loại nhóm VIII (Fe, Co, Ni và Ru). Ngoài thành phần cơ bản là các kim loại trên, người ta còn bổ sung các chất khơi mào mà thường là các oxit kim loại khó bị khử hoá như Al_2O_3, ZnO_2, MgO, CaO. Đôi khi chất khơi mào đồng thời đóng luôn cả vai trò chất mang như SiO_2, zeolit, đolomit,...

– Về đặc trưng sản phẩm: Tuỳ thuộc vào các thông số kĩ thuật của tổng hợp Fischer-Trops (tổng hợp 1,2 hay 3 giai đoạn và điều kiện áp suất, nhiệt độ, xúc tác) mà tỉ lệ thành phần hiđrocacbọn tạo thành sẽ khác nhau. Sản phẩm thương mại của tổng hợp hiđrocacbon từ CO và H_2 có thể được phân chia như sau:

+ Phân đoạn C_3–C_4: Được dùng làm nguyên liệu cho khí nén, sản xuất polime benzin, các ancol, isooctan. Trong phần khí, ngoài hiđrocacbon còn có O_2, CO, CO_2, N_2 và H_2.

+ Benzin: Benzin nhận được trong tổng hợp này thường có chỉ số octan thấp, vì chủ yếu nó chứa các hiđrocacbon mạch thẳng. Tuy nhiên, có thể sử dụng phân đoạn này làm nguyên liệu cho các quá trình sản xuất khác nhau.

+ Nhiên liệu điezen: Phân đoạn này nhận được ở giai đoạn ngưng tụ và trung hoà sản phẩm của quá trình tổng hợp, trong đó gồm chủ yếu các paraphin với một lượng không đáng kể các olephin, mà giữa chúng được phân biệt bởi đặc tính vật lí.

Ngoài việc dùng làm nhiên liệu điezen, phân đoạn này còn được dùng làm nguyên liệu sản xuất mỡ bôi trơn, nguyên liệu cho quá trình sunfoclo hoá và sunfo hoá.

+ Các paraphin và xerezin (C_{36}–C_{55}): Đây là các paraphin cao, thường được cất ra ở khoảng 320 – 460°C. Nó được dùng làm nguyên liệu cho quá trình crackinh nhiệt hay xúc tác.

+ Các chất lỏng chứa oxi: Phần này được gọi chung là "nước phản ứng". Tuỳ thuộc vào điều kiện thực hiện quá trình tổng hợp và xúc tác dùng trong phản ứng mà tỉ lệ giữa các hiđrocacbon lỏng và "nước phản ứng" dao động trong khoảng 1,0 : 0,4 – 1,0 : 2,6. Trong "nước phản ứng", bên cạnh các chất chứa oxi trung tính còn có các axit, trong đó với mức trung bình: HCOOH và CH_3COOH 30 – 40% CH_3CH_2COOH 15 – 20%; $CH_3CH_2CH_2COOH$ 10 - 12%; axit valeic 10 - 12%; axit caproic 4 – 5%, các axit cao hơn C_6 17 – 20% (có thể đến C_{16}).

Từ phần "nước phản ứng" cũng có thể tách ra các ancol.

+ Khí còn lại: Khí còn lại sau khi tinh chế chủ yếu gồm CO,H_2 và CH_4. Chúng được sử dụng làm khí đốt hoặc cho quay vòng lại ban đầu quá trình, cũng như làm nguyên liệu cho một vài tổng hợp khác.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

7.2. TỔNG HỢP CÁC HỢP CHẤT CHỨA OXI

Khi tổng hợp từ CO và H_2 thì ngoài hiđrocacbon ra còn thu được các hợp chất chứa oxi. Thành phần của sản phẩm tuỳ thuộc vào xúc tác và điều kiện phản ứng. Chẳng hạn, khi đưa thêm xeri và vanađi vào xúc tác sắt trên chất mang thì sẽ nâng cao được hiệu suất các chất chứa oxi. Tổng hợp từ CO và H_2 với xúc tác như thế được gọi là tổng hợp oxyl và cho thành phần điển hình của các sản phẩm như sau: các ancol 55,8%, các anđehit và xeton 2%, các este 3,2%, các axit cacboxylic 1%, hiđrocacbon 38%.

Khi sử dụng xúc tác trên cơ sở oxit kẽm và crom sẽ làm cho sự tổng hợp từ CO và H_2 thành CH_3OH mang tính chọn lọc hơn và do đó hiệu suất cao hơn. Cũng trên cơ sở này người ta phát triển tiếp tục sự tổng hợp công nghiệp các ancol cao và metanol bằng các con đường khác nhau.

Phương trình phản ứng tổng hợp ancol từ CO và H_2 được trình bày như sau:

$$2nH_2 + nCO \rightarrow C_nH_{2n+1}OH + (n-1)H_2O$$

$$(n+1)H_2 + (2n-1)CO \rightarrow C_nH_{2n+1}OH + (n-1)CO_2$$

7.2.1. Tổng hợp metanol

Trước đây người ta cho rằng tổng hợp metanol từ CO và H_2 diễn ra theo phương trình phản ứng sau đây:

$$CO + 2H_2 \rightarrow CH_3OH$$

$$CO_2 + 3H_2 \rightarrow CH_3OH + H_2O$$

Nhưng trong thời gian 1973 – 1975 người ta đã chứng minh rằng (cả bằng lí thuyết và thực nghiệm) cơ chế mới về nguyên tắc của sự tổng hợp CH_3OH trên xúc tác oxit là CH_3OH được tạo thành từ CO_2 (có sẵn trong hỗn hợp ban đầu hoặc sinh ra ngay trong phản ứng): $CO + H_2O \rightarrow CO_2 + H_2$.

Như vậy phương trình tổng hợp CH_3OH từ CO và H_2 như sau:

$$CO \underset{-H_2}{\overset{+H_2O}{\rightleftharpoons}} CO_2 \underset{-H_2O}{\overset{3H_2}{\rightleftharpoons}} CH_3OH$$

Ngoài ra, còn có các phản ứng phụ có thể xảy ra:

$$CO + 3H_2 \rightleftharpoons CH_4 + H_2O$$

$$CO_2 + 4H_2 \rightleftharpoons CH_4 + 2H_2O$$

$$nCO + (2n+1)H_2 \rightleftharpoons C_nH_{2n+2} + nH_2O$$

$$nCO + 2nH_2 \rightleftharpoons C_nH_{2n+1}OH + (n-1)H_2O$$

$$2CO + 4H_2 \rightleftharpoons CH_3OCH_3 + H_2O$$

$$2CO \rightleftharpoons C + CO_2.$$

Xúc tác được dùng chủ yếu hiện nay là các oxit kẽm và crom hoặc oxit kẽm với đồng.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

+ Với xúc tác oxit kẽm-crom: Quá trình được thực hiện ở 360 – 380°C và áp suất 25 – 32 MPa. Hỗn hợp khí nguyên liệu chứa 10 – 20% CO (tỉ lệ mol $CO : H_2 = 1 : 5 – 1 : 10$).

+ Với xúc tác Cu–Zn–Cr được mang trên Al_2O_3 có hoạt tính cao ở nhiệt độ 260 – 280°C và áp suất 4 – 5 MPa.

+ Cũng sử dụng xúc tác 52 – 54% CuO, 26 – 28% ZnO và 5,6% Al_2O_3. Khi đó quá trình được thực hiện ở 220 – 280°C và 4 – 6 MPa.

7.2.2. Tổng hợp các ancol béo cao

Phương pháp tổng hợp các ancol béo cao từ CO và H_2 diễn ra theo phương trình chung sau đây.

$$nCO + 2nH_2 \rightarrow C_nH_{2n+1}OH + (n-1)H_2O$$

Ở đây n là số nguyên thường từ 1 đến 20

Quá trình được thực hiện ở nhiệt độ 100 ÷ 180°C và áp suất 20 MPa. Tỉ lệ mol $CO:H_2$ là 1:10. Mức độ chuyển hoá tổng số CO là 85 ÷ 90%. Thành phần sản phẩm bao gồm các ancol (trong đó chủ yếu là ancol bậc một): 55 ÷ 70%; hợp chất cacbonyl (anđehit và xeton): 15 ÷ 20%; các axit cacboxylic: 3 ÷ 5%; các este 1 ÷ 3%; hiđrocacbon: 10 ÷ 15%.

7.2.3. Tổng hợp oxo

Tổng hợp oxo là tổng hợp các anđehit hay xeton (các hợp chất oxo) từ oxit cacbon (CO) và hiđro (H_2). Tổng hợp này được thực hiện bằng cách phóng khí than ướt ($CO : H_2 = 1 : 1$) đi qua olephin ở nhiệt độ 50 – 100°C và áp suất 10 MPa với xúc tác coban để thành hợp chất cacbonyl:

$$RCH{=}CH_2 + H_2 + CO \rightarrow \begin{cases} RCH_2CH_2CHO \\ RCH(CHO)CH_3 \end{cases}$$

Ngày nay cơ chế phản ứng được đa số thừa nhận như sau:

$$Co_2(CO)_8 + H_2 \rightleftharpoons 2HCo(CO)_4 \rightleftharpoons HCo(CO)_3 + CO$$

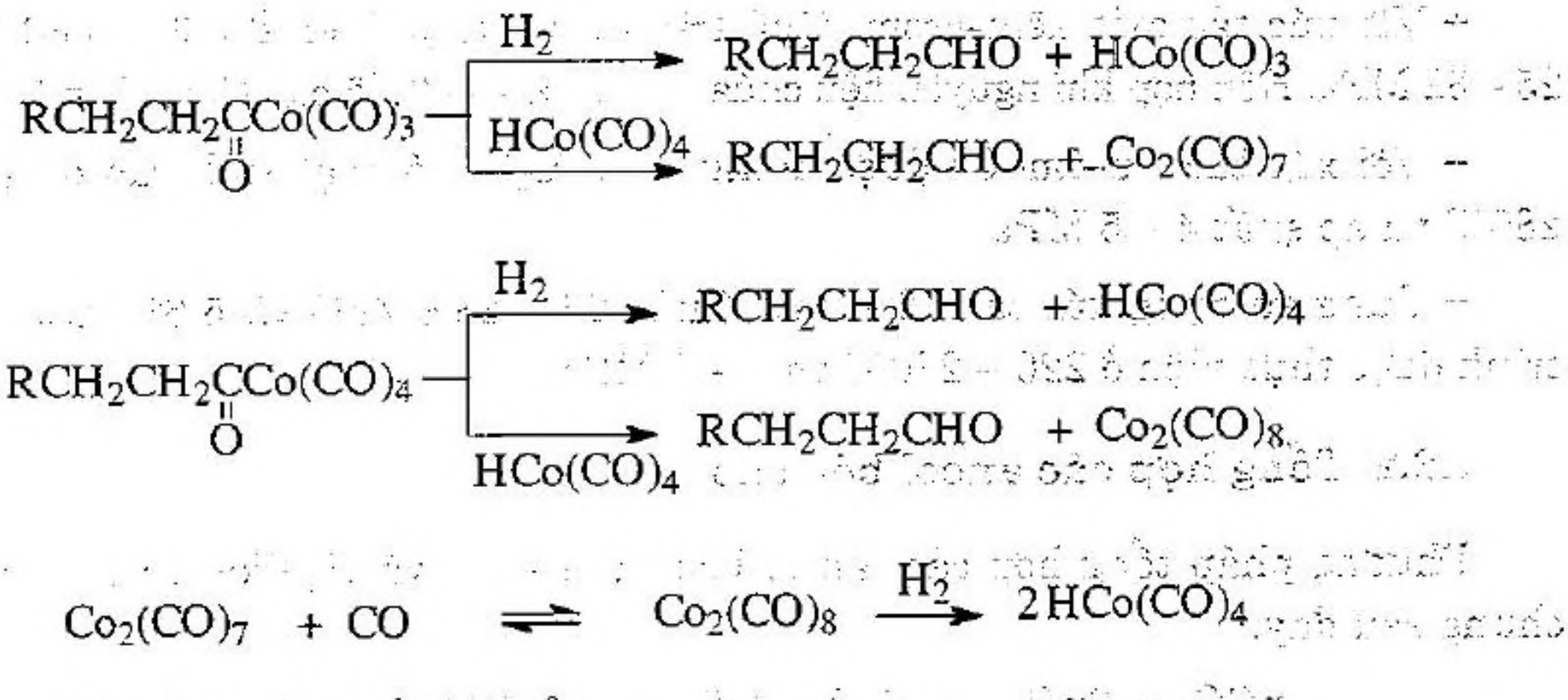
$$RCH{=}CH_2 + HCo(CO)_3 \rightleftharpoons \underbrace{R{-}CH{=}CH_2 \;\; \downarrow \;\; HCo(CO)_3}_{\text{phức } \pi}$$

$$R{-}CH{=}CH_2 \;\; \downarrow \;\; HCo(CO)_3 \rightleftharpoons RCH_2CH_2Co(CO)_3 \overset{+CO}{\rightleftharpoons} RCH_2CH_2Co(CO)_4 \rightleftharpoons$$

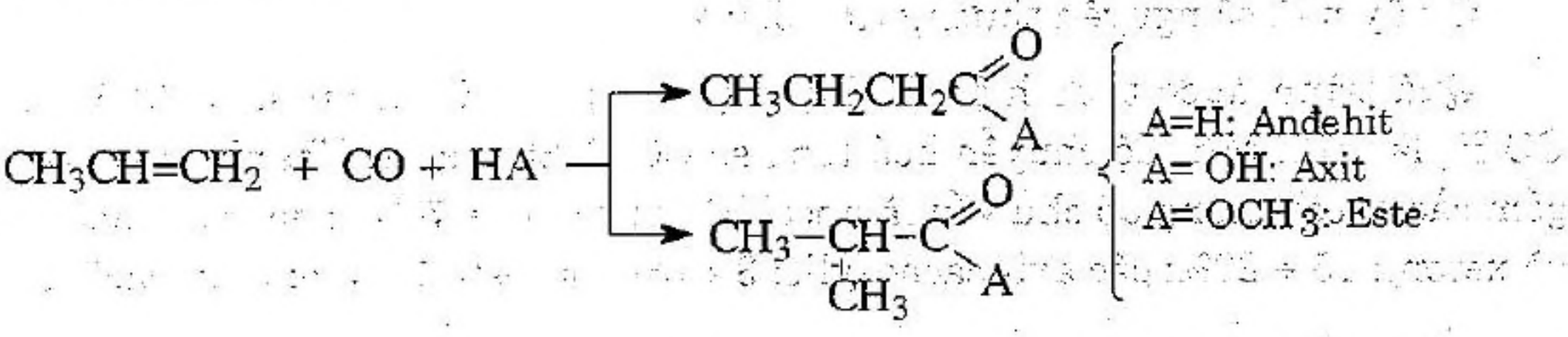
$$\rightleftharpoons RCH_2CH_2COCo(CO)_3 \overset{+CO}{\rightleftharpoons} RCH_2CH_2{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}Co(CO)_4$$

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com



Như vậy, phản ứng xảy ra theo kiểu:



Ngoài ra, trong tổng hợp này cũng có thể dùng xúc tác là hợp chất cacbonyl của các kim loại Fe, Mn, Ru và Ir.

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Chương 8

BẢO VỆ NHÓM CHỨC TRONG TỔNG HỢP HỮU CƠ

8.1. KHÁI NIỆM VỀ BẢO VỆ NHÓM CHỨC TRONG TỔNG HỢP HỮU CƠ

Trong quá trình tổng hợp hữu cơ thường xảy ra sự cần thiết phải chuyển hoá ở nhóm chức này đồng thời phải bảo vệ nhóm chức khác trong phân tử để sao cho chúng không bị thay đổi trong phản ứng chuyển hoá nhóm chức ở trên. Để đạt được yêu cầu đó người ta thường sử dụng hai phương pháp cơ bản, đó là: Chọn lựa cẩn thận các tác nhân chọn lọc và điều kiện phản ứng (mà điều này đã được đưa vào các chương trước).

Thứ hai là chuyển hoá tạm thời các nhóm chức cần bảo vệ thành các nhóm chức khác mà nó sẽ không bị biến đổi trong suốt quá trình chuyển hoá nhóm chức cần thiết.

Chính phương pháp thứ hai này được gọi là phương pháp bảo vệ nhóm chức trong tổng hợp hữu cơ và nhóm chức được thay đổi tạm thời đó được gọi là nhóm bảo vệ.

Như vậy, những yêu cầu cơ bản đối với nhóm chức được bảo vệ phải là:

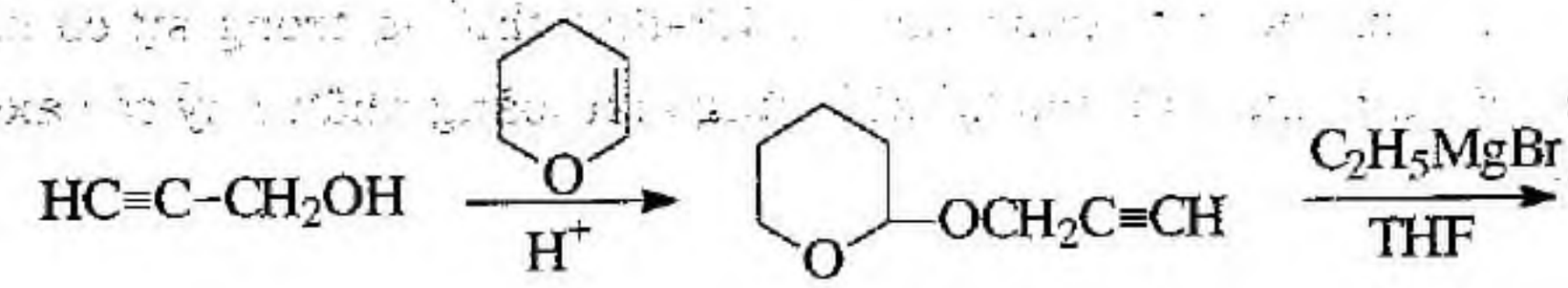
- Nhóm được bảo vệ dễ dàng chuyển hoá thành các nhóm chức khác, mà nhóm chức mới này được ổn định và không tham gia vào quá trình phản ứng chuyển hoá nhóm chức cần chuyển hoá.

- Sau phản ứng chuyển hoá nhóm chức cần thiết, nhóm bảo vệ lại dễ dàng được chuyển lại nhóm chức cũ trong điều kiện hết sức nhẹ nhàng.

8.2. BẢO VỆ NHÓM CHỨC ANCOL

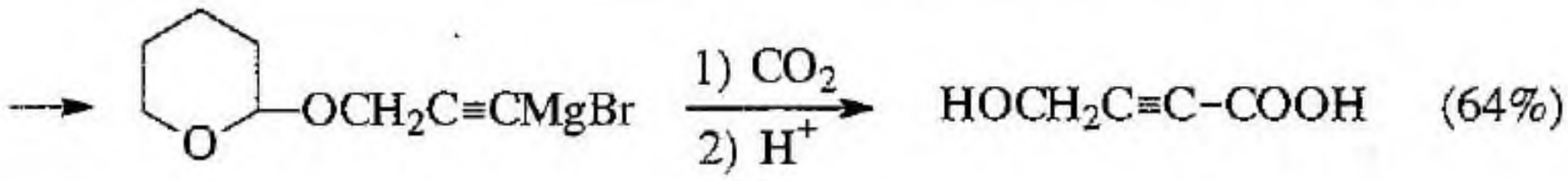
8.2.1. Chuyển qua nhóm chức ete

Các ete nói chung bền vững đối với tác dụng của đa số các chất oxi hóa trong môi trường trung tính hay kiềm. Cần chú ý rằng các metyl hay etyl ete rất dễ tạo thành nhưng khó tách nên thực tế ít được ứng dụng. Các ete được sử dụng nhiều hơn cả thường là benzyl-($PhCH_2$-) hay trityl-(Ph_3C-) ete, cũng như tetrahiđropiranyl và triankylsilyl. Thí dụ:



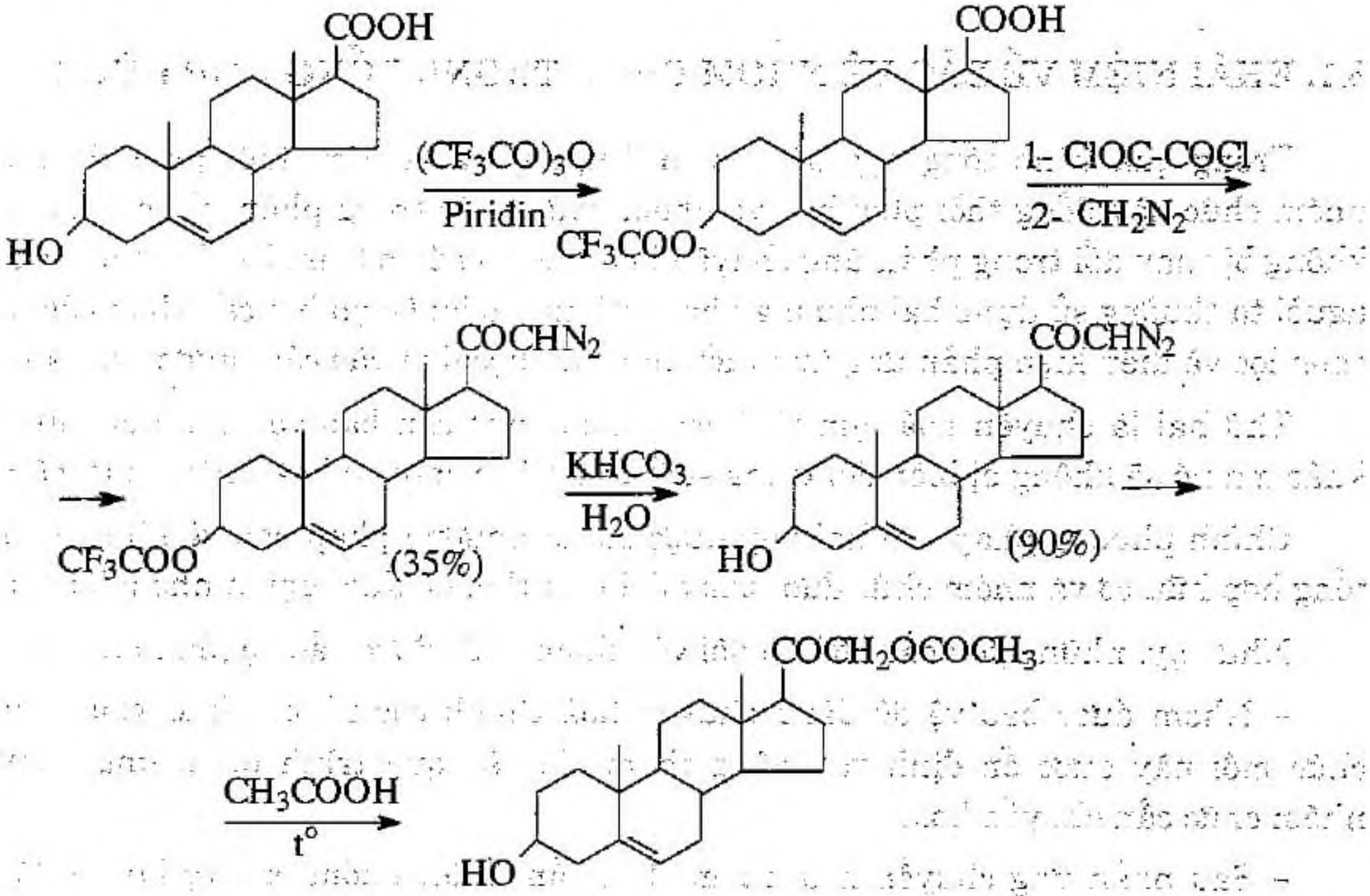
http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com



8.2.2. Chuyển qua nhóm chức este

Các este khá bền vững trong môi trường axit, do đó chúng được ứng dụng để bảo vệ nhóm chức hiđroxyl trong quá trình nitro hoá, oxi hoá và tạo ra cloanhiđrit của axit cacboxylic. Để tạo thành este thường cho nhóm chức ancol tác dụng với anhiđrit axit, cloanhiđrit axit hoặc với bản thân axit cacboxylic. Thí dụ:



Các este dễ dàng được thuỷ phân cho lại nhóm chức ancol ban đầu.

8.2.3. Bảo vệ điol

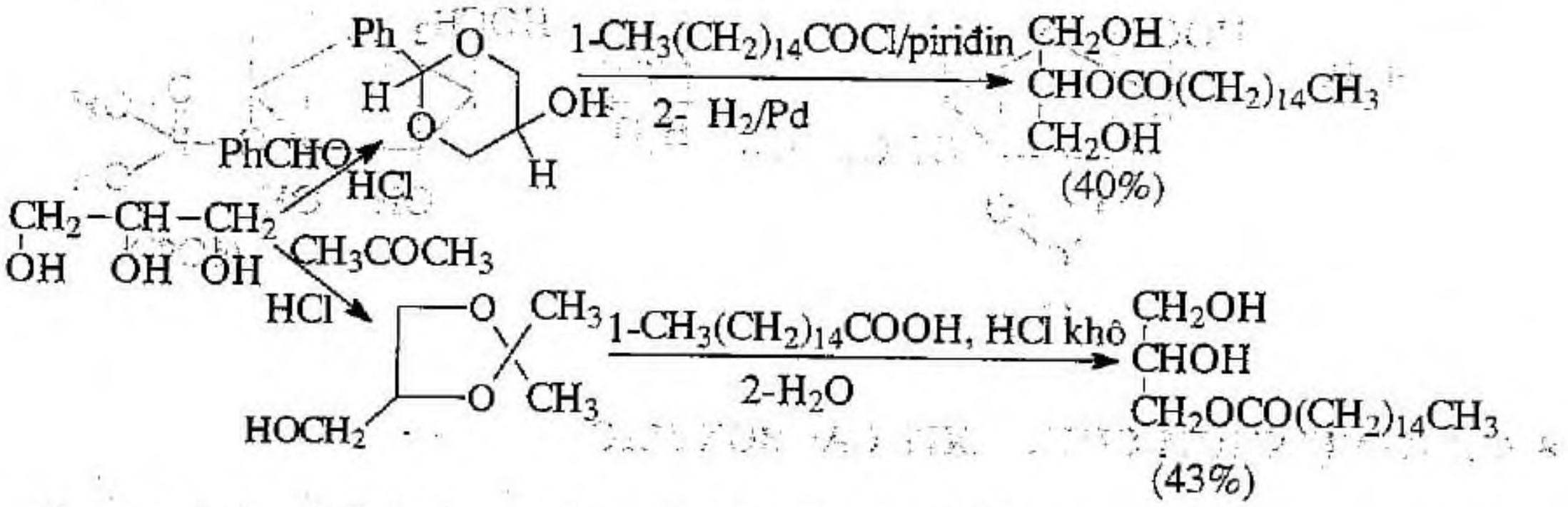
Các điol được bảo vệ một cách thuận tiện và đồng thời ngay lập tức cả hai nhóm hiđroxyl khi chuyển chúng thành axetal, xetal hay dẫn xuất cacbonat.

– Chuyển thành axetal và xêtal:

Để chuyển các điol thành axetal và xetal thường sử dụng phản ứng của chúng với axeton hay benzanđehit. Ở đây axeton thường tương tác với cis-1,2-điol trong môi trường axit; còn benzanđehit tương tác với 1,3-điol thường trong sự có mặt của kẽm clorua. Sau đó các điol được tái tạo lại khi dùng axit loãng phân huỷ các axetal và xetal ở trên. Thí dụ:

http://issuu.com/daykemquynhon

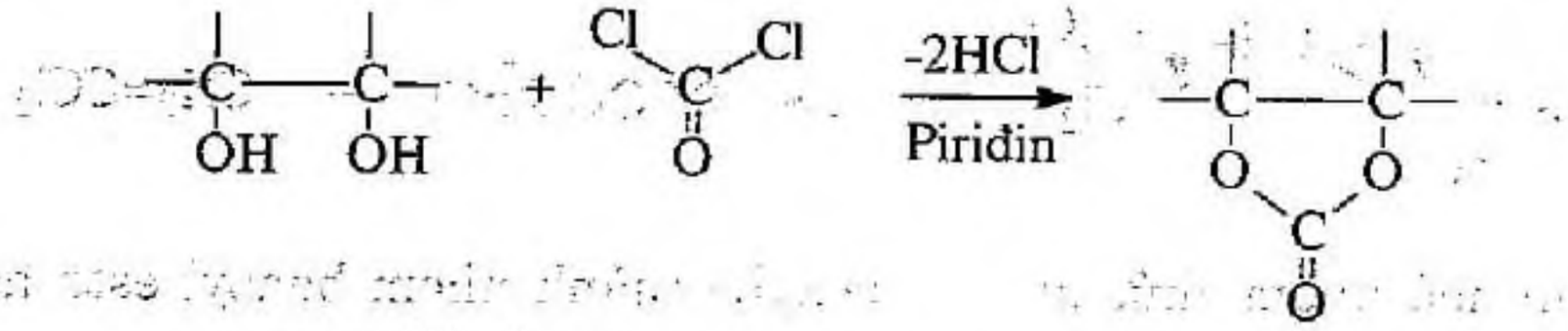
www.hoahocmoingay.com



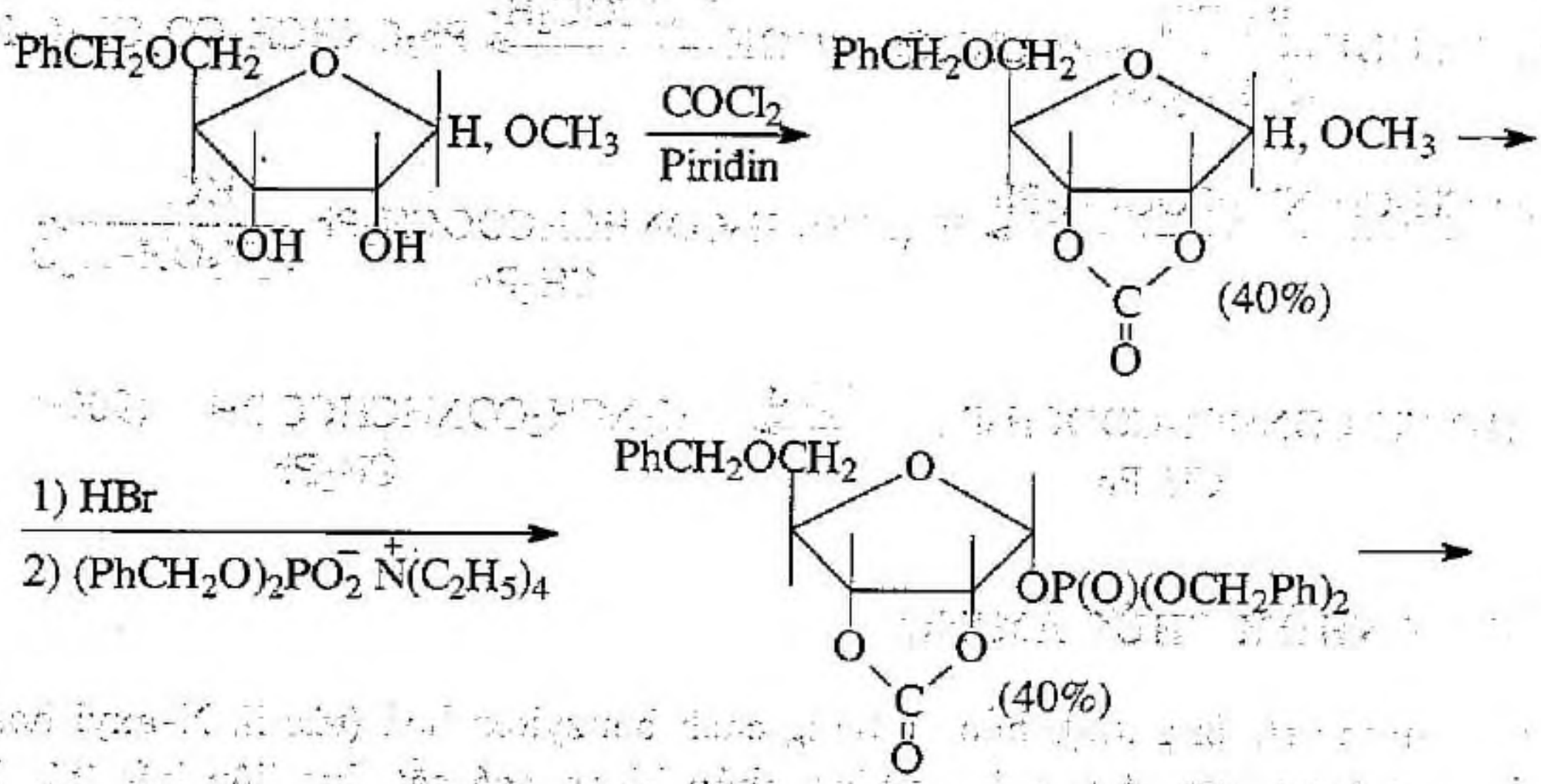
Cần lưu ý rằng để tách nhóm benzyliđen cũng có thể sử dụng phương pháp hiđro hoá cắt đứt liên kết (hiđro phân) như ở thí dụ trên. Các axetal và xetal nói chung bền vững trong môi trường trung tính và kiềm, do đó chúng có thể được sử dụng để bảo vệ các điol trong quá trình ankyl hoá, axyl hoá, oxy hoá và khử hoá nếu các phản ứng này được thực hiện trong môi trường kiềm.

– Chuyển hoá qua dẫn xuất cacbonat:

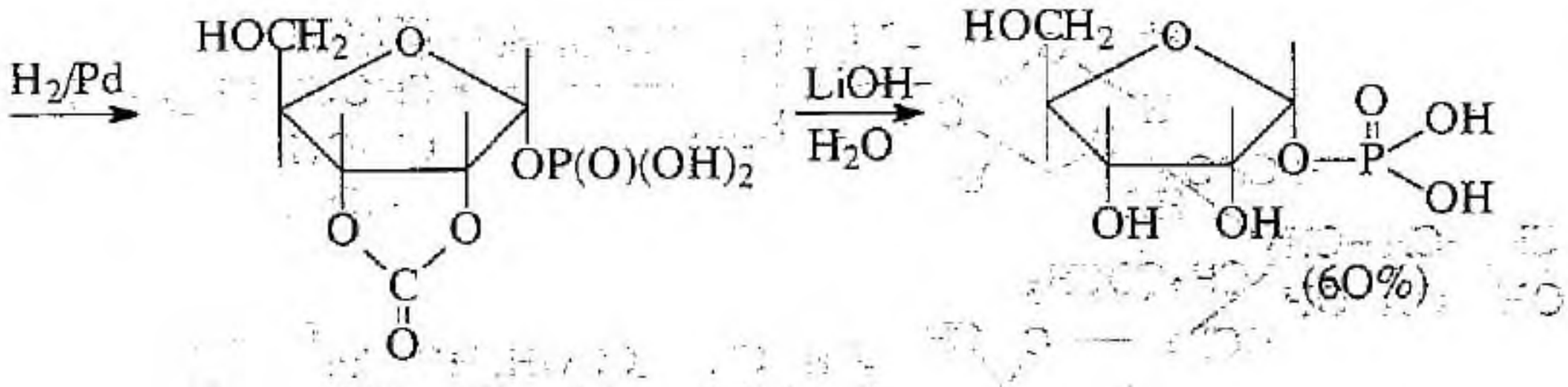
Trong sự có mặt của piriđin, các cis-1,2-điol có thể tương tác với photgen cho dẫn xuất cacbonat vòng, ổn định trong môi trường trung tính hay axit yếu. Nhờ vậy phương pháp này có thể bảo vệ điol trong các quá trình oxi hoá hay khử hoá với điều kiện đã được chỉ ra ở trên. Tác dụng của tác nhân kiềm là phân huỷ cho lại điol ban đầu.



Thí dụ:



http://issuu.com/daykemquynhon



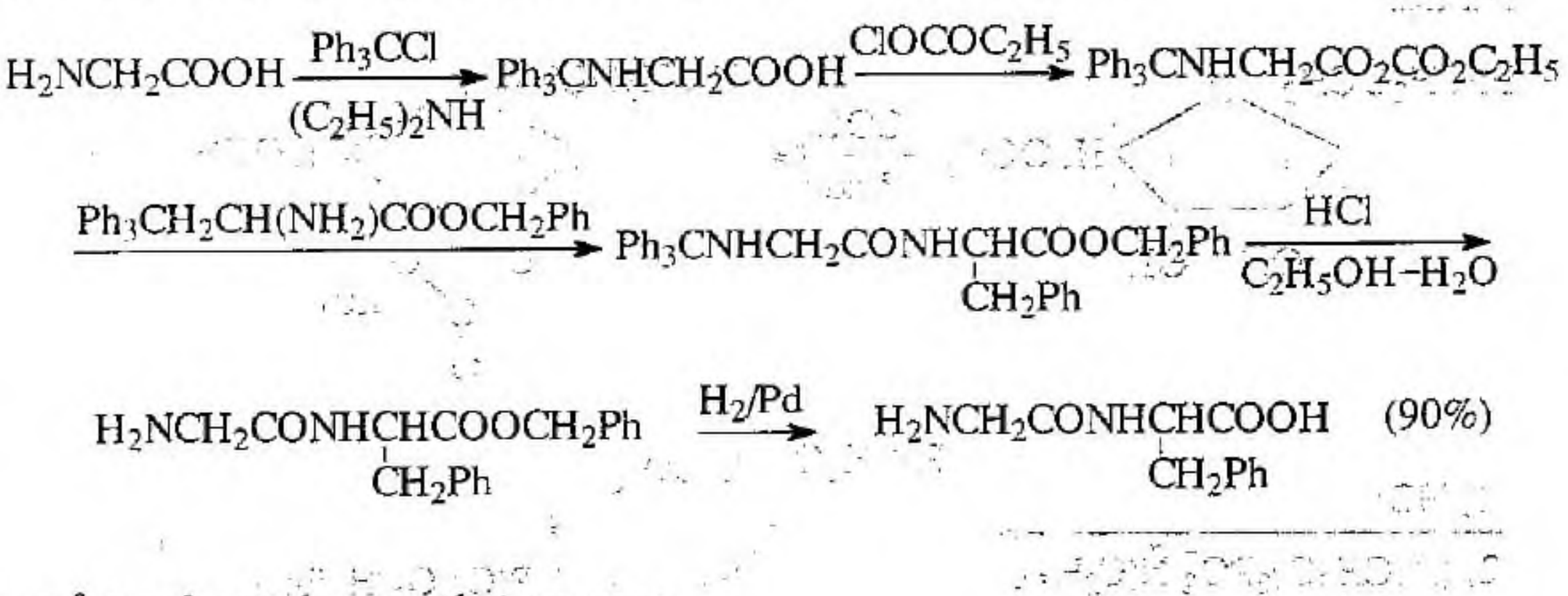
8.3. BẢO VỆ NHÓM CHỨC AXIT CACBOXYLIC

Để bảo vệ nhóm chức cacboxyl người ta thường chuyển hoá chúng thành nhóm chức este khi cho chúng tác dụng với ancol. Ancol được sử dụng thông thường là metanol và etanol. Nhưng trong điều kiện axit mạnh hay kiềm đối với các metyl – hay etyleste này thì sự tách loại chúng sau quá trình tổng hợp thường lại không có lợi.

Khi đó để thuận tiện hơn người ta hay sử dụng tert-butylancol để chuyển hoá nhóm axit cacboxylic thành este. Sở dĩ như vậy vì nhóm tert-butyl este được loại đi dễ dàng khi tác dụng với các axit yếu.

Nhóm benzyl este (dễ bị loại bởi hiđro hoá cắt đứt liên kết, tức là hiđro phân) và nhóm β, β, β-tricloetyl este (bị tách loại dưới tác dụng của kẽm) cũng được sử dụng để bảo vệ nhóm chức axit cacboxylic.

Sự chuyển hoá nhóm chức axit cacboxylic thành nhóm benzyl este hay tert-butyl este có ứng dụng đặc biệt rộng rãi trong tổng hợp peptit. Thí dụ:



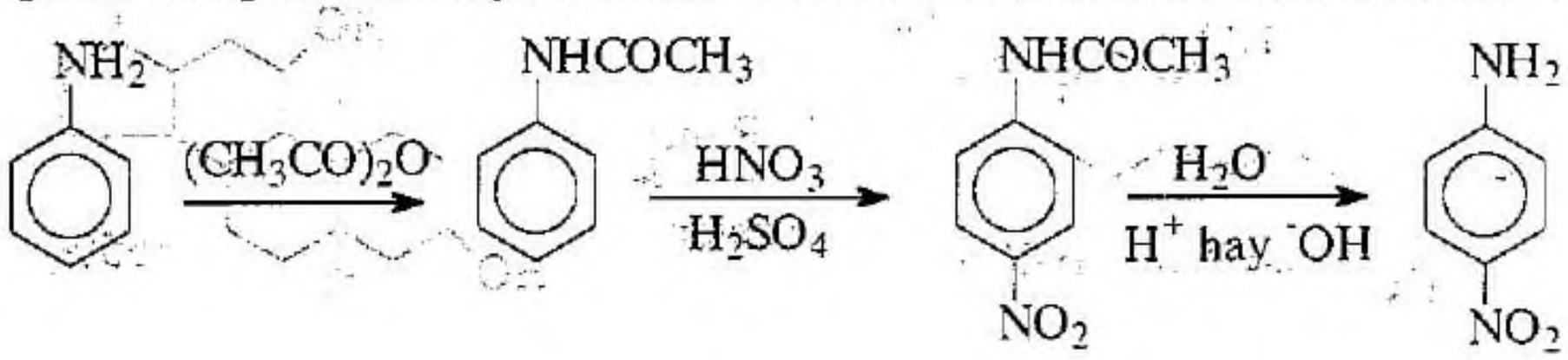
8.4. BẢO VỆ NHÓM CHỨC AMINO

Nhóm amino thường được bảo vệ bằng cách benzyloxi hoá (tức là N-axyl hoá) rồi sau quá trình tổng hợp có thể dùng biện pháp hiđro hoá cắt đứt liên kết (tức hiđro phân) nhóm benzyloxi để trả lại nhóm amino ban đầu. Sơ đồ phản ứng ở phần trên và sơ đồ dưới đây là thí dụ minh hoạ cho quá trình bảo vệ nhóm amino trong tổng hợp hữu cơ:

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com

Ngoài ra, các amino cũng có thể được bảo vệ bằng cách N-axetyl hoá rồi sau đó được thuỷ phân trong môi trường axit hoặc kiềm để trở lại nhóm amino ban đầu. Thí dụ:

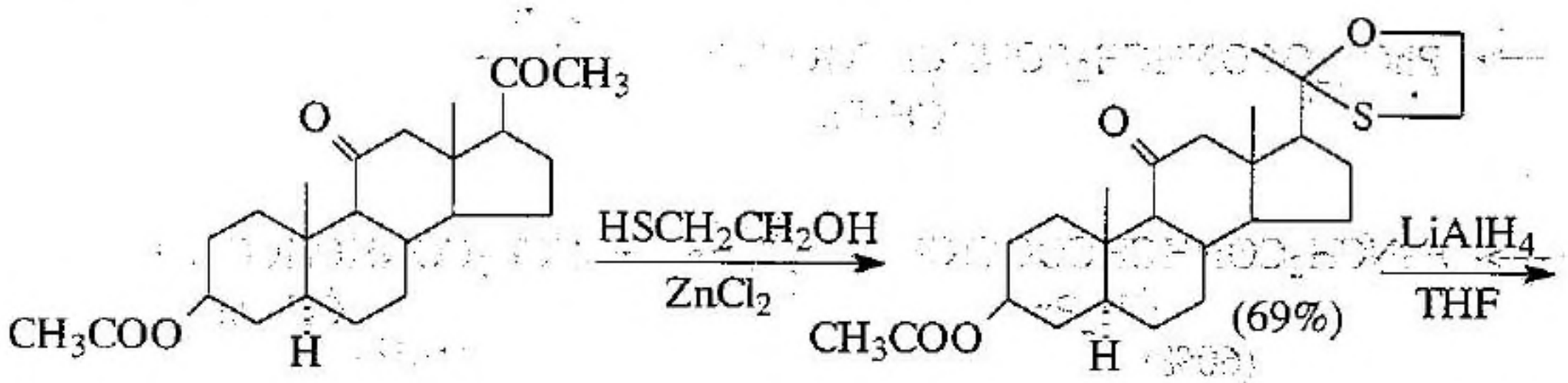


8.5. BẢO VỆ NHÓM CHỨC CACBONYL

Bảo vệ nhóm cacbonyl tốt nhất là chuyển hoá chúng thành axetal hay xetal (như đã trình bày ở phần bảo vệ nhóm chức điol). Tác nhân thích hợp nhất trong trường hợp này là các điol, mà cụ thể là etilenglicol. Sản phẩm axetal và xetal loại này ổn định trong môi trường trung tính hoặc kiềm. Thí dụ:

http://issuu.com/daykemquynhon

Trong trường hợp có các nhóm nhạy cảm với axit thì cách tốt nhất là sử dụng nhóm bảo vệ monothio xetal. Nó được đưa vào phản ứng với mecaptoetanol có xúc tác $ZnCl_2$ rồi sau đó được loại ra dưới tác dụng của Ni Raney. Thí dụ:



www.hoahocmoingay.com

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Raymond K. Mackie, David M. Smith. "Guidebook to Organic Synthesis", Longman - 1982.

2. A.F. Botrocov, V.A.Smit, "Tổng hợp hữu cơ" , "Nauka", M. 1987 (tiếng Nga).

3. V.D. Kapkin, G.A. Xavinhetscaia, V.I.Trapurin,, "Tekhnologia organhitreckovo synteza", "Khimiia", M. 1987 (tiếng Nga).

4. A.Schönberg, "Präparative organishe photochemie" Springer-Berlin, 1958.

5. Manuel M. Baizer, "Organic electrochemistry", New York, 1973.

6. Michael B. Smith, "Organic Synthesis", International Editions - 1994.

7. Charles A. Payne, Lamar B. Payne, "How to do an organic synthesis", Boston - 1969.

8. Estelle K. Meislish, Herbert Meislich, Joseph Sharefkin, "3000 solved problems in organic chemistry", International Editions - 1994.

9. Ngô Thị Thuận, "Hoá học hữu cơ" - Phần bài tập. NXB Khoa học và Kĩ thuật, Hà Nội - 1999.

10. Đặng Như Tại, "Cơ sở hoá học lập thể". NXB Giáo dục, Hà Nội - 1998.

http://issuu.com/daykemquynhon

http://issuu.com/daykemquynhon

www.hoahocmoingay.com